

LES DYSTHYROÏDIES MÉDICAMENTEUSES

(ANTITHYROÏDIENS DE SYNTHÈSE EXCLUS)

THÈSE

présentée et soutenue publiquement

le 31 Mai 1966,

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

par

Jacques LECLÈRE

Interne des Hôpitaux

né le 20 Mars 1935, à 54-Nancy

Examineurs de la Thèse : MM. P. HARTEMANN, *Professeur* . . . Président

P. KISSEL, *Professeur*

C. BURG, *Professeur*

J.-B. DUREUX, *Professeur*

} Juges



Digitized by the Internet Archive
in 2026

LES DYSTHYROÏDIES MÉDICAMENTEUSES

(ANTITHYROÏDIENS DE SYNTHÈSE EXCLUS)

THÈSE

présentée et soutenue publiquement
le 31 Mai 1966,
pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MÉDECINE

par

Jacques LECLÈRE

Interne des Hôpitaux
né le 20 Mars 1935, à 54-Nancy

Examineurs de la Thèse : MM. P. HARTEMANN, *Professeur*. . . Président
P. KISSEL, *Professeur*
C. BURG, *Professeur*
J.-B. DUREUX, *Professeur* } Juges

UNIVERSITÉ DE NANCY — FACULTÉ DE MÉDECINE

Doyen : M. A. BEAU.

Assesseur : M. J. ROUSSEL.

Doyens honoraires : MM. LUCIEN, PARISOT, SIMONIN.

Professeurs honoraires : MM. JEANDELIZE, SANTENOISE, CHAILLEY-BERT, HAMANT, BINET, MUTEL, FRANCK, MELNOTTE, VERMELIN, GUILLEMIN, HOUPERT.

Professeurs :

Anatomie	MM. CAYOTTE
Anatomie pathologique.	FLORENTIN
Chimie biologique	WOLFF
Bactériologie et parasitologie.	HELLUY
Clinique chirurgicale A.	CHALNOT
Clinique chirurgicale B.	BODART
Clinique chirurgicale infantile	BEAU
Clinique dermato-syphiligraphique.	BEUREY
Clinique chirurgicale et gynécologique	BERTRAND
Clinique médicale A.	HERBEUVAL
Clinique médicale B.	KISSEL
Clinique de neurologie et psychiatrie	ARNOULD G.
Clinique de pédiatrie et puériculture	NEIMANN
Clinique obstétricale	HARTEMANN J.
Clinique ophtalmologique.	THOMAS
Clinique oto-rhino-laryngologique	GRIMAUD
Clinique rhumatologique	LOUYOT
Clinique stomatologique	GOSSEREZ
Clinique de pneumo-phtisiologie	LAMY
Clinique des voies urinaires	...
Clinique de neuro-chirurgie	LEPOIRE
Électro-radiologie clinique	ROUSSEL
Embryologie	DOLLANDER
Histologie	LEGAIT
Hydrologie thérapeutique et pharmacologie	LAMARCHE
Hygiène et médecine sociale.	SENAULT
Médecine légale	HEULLY
Médecine du travail et réadaptation	PIERQUIN
Pathologie chirurgicale	LOCHARD
Pathologie médicale	HARTEMANN P.
Physiologie	ARNOULD P.
Physiopathologie respiratoire	SADOUL
Physique	BURG
Thérapeutique	FAIVRE
Sémiologie chirurgicale	SOMMELET

Professeurs à titre personnel :

MM. DE LAVERGNE, BREHANT, DUREUX, RAUBER

Professeurs sans chaire :

MM. CORDIER, RICHON, GROSS, LARCAN, RIBON, PAYSANT, DEBRY, PIERSON.

Maîtres de conférences agrégés :

Anatomie	MM. ...
Carcinologie.	CHARDOT
Chimie	NABET

Hématologie	STREIFF
Histologie	GRIGNON
Hygiène	FOLIGUET
Pathologie expérimentale	LACOSTE
Physique	MARTIN
Physiologie	BOULANGÉ
Physiologie	BOUVEROT
Physiologie	BOURA
Bactériologie	BURDIN
Électroradiologie	ANTOINE
Électroradiologie	M ^{me} TREHEUX
Pédiatrie et puériculture	MM. MANCIAUX
Médecine	SCHMITT
Neurologie et psychiatrie	TRIDON
Neurologie et psychiatrie	MM. LAXENAIRE
Médecine légale	DE REN
Médecine et thérapeutique	GRILLIAT
Médecine et thérapeutique	BABEAU
Médecine et thérapeutique	CUNY
Médecine et thérapeutique	GAUCHER
Médecine et thérapeutique	GILGENKRANTZ

Agrégés en exercice :

Chirurgie	MM. BENICHOUX
Chirurgie	MICHON J.
Chirurgie	GROSDIDIER
Chirurgie	PRÉVOT
Chirurgie	VICHARD
Chirurgie	FRISCH
Médecine	HURIET
Médecine légale et médecine du travail	PERNOT
Ophtalmologie	ALGAN
Oto-rhino-laryngologie	WAYOFF
Urologie	GUILLEMIN

Agrégés libres :

MM. ANDRÉ, ARNULF

Secrétaire : M. SEUROT

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend ni les approuver, ni les imputer.

A notre Président de Thèse

M. le Professeur P. HARTEMANN

PROFESSEUR DE PATHOLOGIE MÉDICALE

MÉDECIN DES HOPITAUX

Depuis plusieurs années, il nous initie à l'endocrinologie avec bienveillance et sollicitude. Nous pouvons apprécier chaque jour ses vastes connaissances médicales, la clarté de ses conceptions et de son enseignement. Ses conseils et ses encouragements nous ont aidé à surmonter les difficultés rencontrées dans l'élaboration de ce travail.

Il nous a fait le grand honneur de nous prendre pour élève. Nous souhaitons toujours pouvoir répondre à la confiance qu'il nous témoigne.

Qu'il trouve ici l'assurance de notre infinie reconnaissance et de notre admiration pour ses qualités médicales et humaines.

M. le Professeur KISSEL

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE
MÉDECIN DES HOPITAUX
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

Les années d'externat et d'internat que nous avons eu la joie de passer dans son service ont été pour nous un continuel enrichissement. Ses précieux conseils en font un guide inestimable.

Cette thèse qu'il a inspirée nous permet de rendre hommage à la valeur de son enseignement clinique et à sa vaste érudition.

Qu'il soit assuré de notre respectueuse gratitude et de notre profond attachement.

M. le Professeur BURG

PROFESSEUR DE PHYSIQUE MÉDICALE
BIOLOGISTE DES HOPITAUX

C'est grâce à son extrême bienveillance qu'il nous a été possible de nous initier aux techniques de laboratoire.

Nous admirons la précision de son raisonnement, ses grandes qualités d'organisateur, qui sont la traduction d'un pur esprit cartésien.

Nous sommes heureux de pouvoir lui exprimer ici notre sincère reconnaissance.

M. le Professeur DUREUX

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL
MÉDECIN DES HOPITAUX

Il nous a préparé à l'internat et a toujours fait preuve à notre égard de beaucoup de bienveillance et de compréhension. Grâce à sa simplicité et à sa gentillesse, il a su créer dans son service des Maladies infectieuses une ambiance de travail à la fois agréable et stimulante que nous avons été très heureux de partager.

Qu'il soit assuré de notre déférente gratitude.

A M. le Professeur LOUYOT

PROFESSEUR DE CLINIQUE RHUMATOLOGIQUE

MÉDECIN DES HOPITAUX

Nous avons eu l'honneur d'être son élève et de pouvoir bénéficier de son enseignement magistral.

Nous le prions d'accepter l'hommage de notre profond respect.

A M. le Professeur DEBRY

PROFESSEUR SANS CHAIRE

MÉDECIN DES HOPITAUX

Qu'il nous soit permis de lui exprimer nos remerciements pour la sympathie qu'il veut bien nous manifester.

A M. le Docteur MARTIN

MAÎTRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ

BIOLOGISTE DES HOPITAUX

Il allie avec harmonie les qualités du clinicien et du fondamentaliste.

Nous le remercions vivement pour l'aide précieuse qu'il nous a apportée lors de l'élaboration de ce travail.

A nos Maîtres dans les Hôpitaux

Externat :

M. le Professeur LOUYOT
M. le Professeur BODART
M. le Professeur GUILLEMIN
M. le Professeur KISSEL
M. le Professeur NEIMANN

Internat :

M. le Professeur MICHON (*in memoriam*)
M. le Professeur KISSEL
M. le Professeur DUREUX
M. le Professeur HARTEMANN P.

Qu'ils soient assurés de notre respectueuse
reconnaissance.

A tous ceux qui ont marqué notre formation médicale :

M. le Professeur agrégé GILGENKRANTZ

M. le Professeur agrégé STREIFF

qui nous ont préparé à l'Externat.

M. le Professeur DUREUX

M. le Professeur agrégé GAUCHER A.

M. le Docteur VERT

M. le Docteur BARDY

qui nous ont préparé à l'Internat.

M. le Professeur DEBRY

M. le Professeur FAIVRE

M. le Professeur LARCAN

M. le Professeur LEPOIRE

M. le Professeur PIERSON

M. le Professeur agrégé HURIET

M. le Professeur agrégé SCHMITT

Nous les remercions pour la constante bienveillance qu'ils nous ont témoignée.

A nos amis de l'Internat et de l'Externat

Aux Miens

et à tous mes Amis

en témoignage de mon affection.

SERMENT

Sur ma conscience, en présence de mes Maîtres et de mes Condisciples, je jure d'exercer la Médecine suivant les lois de la morale et de l'honneur, et de pratiquer scrupuleusement tous mes devoirs envers les malades, mes confrères et la société.

PRÉFACE

Le livre du Dr J. Leclère, que j'ai l'honneur de préfacer, est, je pense, non seulement d'une utilité pratique évidente, mais aussi d'un très grand intérêt du point de vue de la pathologie générale.

« Maladies iatrogènes », les dysthyroïdies médicamenteuses se placent, de ce fait, au premier plan de l'actualité thérapeutique.

Ce n'est pas que la notion d'incidents et d'accidents d'origine médicamenteuse soit nouvelle.

Au XVI^e siècle déjà, les inconvénients du traitement de la syphilis par le mercure étaient connus, et décrits même sur un illustre patient, le roi François I^{er}, soigné du « mal napolitain ».

Depuis lors, la thérapeutique a fait des progrès. Mais, pour être plus efficace, elle n'a rien perdu de l'agressivité qui faisait abandonner à Montaigne son pyrrhonisme nonchalant, pour affirmer « sa dyspathie naturelle à la médecine », tandis que Molière disait en riant que presque tous les hommes meurent de leurs remèdes et non pas de leur maladie.

Au début du XX^e siècle, la « thérapeutique en vingt médicaments » comportait un chapitre non négligeable d'incidents dus aux effets secondaires de ces drogues.

Depuis Charles Fiessinger, les médicaments — qui étaient déjà beaucoup plus qu'une vingtaine à l'époque — se comptent maintenant par milliers. Et, les complications de ces médications se sont multipliées en proportion.

Dans l'introduction de leur récent rapport sur les complications des thérapeutiques anti-épileptiques de 1966, Tridon et Weber, jetant « un simple coup d'œil sur les travaux les plus récents », citent, successivement, le livre d'Albahary (1953), consacré aux maladies médicamenteuses d'ordre thérapeutique; le rapport de la Réunion neurologique internationale (1959), sur les accidents neurologiques des médications; le Congrès de Pédiatrie (1963), qui étudie les accidents en thérapeutique pédiatrique; tandis qu'en 1965, la Société d'Ophtalmologie de Paris envisage l'étude des complications oculaires des médications générales.

A l'étranger, l'Excerpta medica Foundation présente, sous la plume de Meyler, quatre ouvrages sur « Side effects of Drugs », parus en 1957, 1958, 1960 et 1963.

Manquerais-je à la modestie en rappelant qu'en 1939, dans un rapport sur l'agranulocytose en dermatologie, nous nous demandions,

avec J. Watrin, si la fréquence de l'agranulocytose médicamenteuse était telle que l'on dût redouter un « péril chimiothérapique »?

Cependant, je pense que, dans ces dernières années, un concept nouveau a pris naissance : celui de maladies iatrogènes. L'expression peut sembler barbare, mais, elle dit plus que le terme d' « Effets secondaires des médicaments ». Elle suggère l'idée d'entités morbides véritables, engendrées par la thérapeutique.

De ces maladies iatrogènes, je ne donnerai que deux exemples : d'une part, la maladie de Parkinson des neuroleptiques, décrite par Steck, et dont l'étude détaillée, faite par J. Delay et P. Deniker, a abouti à la description de divers syndromes extra-pyramidaux, « fidèle reflet de l'action sous-corticale dominante » de ces drogues; d'autre part, les cytopénies médicamenteuses, sujet d'un ouvrage récent de J. Bernard, J. Dausset et C. Magis.

C'est dans cette perspective nouvelle que se situe le remarquable ouvrage que M. J. Leclère consacre aux dysthyroïdies médicamenteuses.

Son intérêt pratique est manifeste. La deuxième partie de ce livre constitue, en effet, une revue générale exhaustive, dans laquelle sont examinés, classés en fonction de leur parenté pharmacologique, tous les médicaments susceptibles d'influencer le fonctionnement de la thyroïde : M. J. Leclère fait une étude critique de toutes les drogues incriminées, que le dysfonctionnement qu'elles provoquent se manifeste par un syndrome clinique d'insuffisance ou d'hyperfonctionnement thyroïdien, ou qu'il s'agisse seulement de perturbations biologiques asymptomatiques.

Est étudié ainsi, successivement, « l'effet-thyroïdien » des dérivés des thiocarbamides (barbituriques, hydantoïnes, promizole, thiosemicarbazone), des dérivés de l'aniline (amphénone, P. A. S., acide para-amino-benzoïque, neuroleptiques, phénylbutazone, sulfamides hypoglycémiants, etc.), des phénols aromatiques et, enfin, de corps variés, depuis les antibiotiques et les anticoagulants jusqu'aux tonocardiaques, aux vitamines et aux hormones (surrénales et sexuelles).

Un index alphabétique, fruit du dépouillement de 689 références, termine la partie d'utilité pratique du livre. Ce véritable dictionnaire constitue un instrument de travail indispensable pour le chercheur comme pour le clinicien.

Quant aux premiers chapitres de la monographie de M. Leclère, ils ont trait à la physiopathologie générale.

Après avoir résumé les notions actuelles sur le métabolisme hormonal thyroïdien, et rappelé les méthodes d'exploration modernes de la fonction thyroïdienne, M. Leclère étudie le mode d'action des médicaments utilisés dans l'hyperthyroïdie. Ce chapitre, quoique bref, est important, car il sert de base pour l'analyse, qui lui fait suite, du mécanisme d'action des diverses drogues, qui peuvent être à l'origine d'une dysthyroïdie.

Cette partie du travail de M. Leclère fait état de recherches personnelles fort ardues dans le domaine de la biophysique, recherches qui n'ont pu être menées à bien que grâce à l'aide précieuse du Pr Burg.

Sans doute, le point d'impact, sur la longue chaîne métabolique de l'hormone thyroïdienne, de chacun des corps chimiques incriminés, ne peut-il être toujours exactement précisé.

L'exposé de M. Leclère est objectif. Il réserve la part de ce qui est en discussion, et ne cache pas nos ignorances.

S'il ne résoud pas tous les problèmes, du moins convaincra-t-il le lecteur de l'intérêt de la recherche, dans ce domaine passionnant des dysmétabolismes thyroïdiens induits par la thérapeutique.

Ce bref aperçu n'épuise pas l'intérêt et la richesse de la remarquable monographie de M. Leclère.

C'est un grand plaisir pour moi, en même temps qu'une grande fierté, de la préfacer. Elle a, en effet, été inspirée et, durant tout le cours de sa longue et studieuse élaboration, animée et dirigée par la haute science du P^r Pierre Hartemann, mon premier Élève, devenu mon Collègue, qui a su, du tronc originel de la Neurologie nancéienne, faire naître le surgeon vigoureux d'une neuro-endocrinologie, dont le travail du D^r Leclère est le premier fruit.

Professeur P. KISSEL

Professeur à la Faculté
de Médecine de Nancy.

AVANT-PROPOS

Le fonctionnement de la glande thyroïde peut être influencé par de nombreux médicaments, dont l'indication thérapeutique est, à l'origine, extra-thyroïdienne.

On désigne parfois cet effet secondaire par le terme de myxœdème thérapeutique parce que, presque toujours, la réaction pathologique relève d'un mécanisme d'inhibition de la fonction thyroïdienne. Mais ce terme peut entraîner deux erreurs d'interprétation :

— le myxœdème peut être provoqué volontairement par un agent thérapeutique, dans le cas d'une affection pulmonaire ou cardiaque par exemple, pour laquelle on souhaite diminuer les échanges métaboliques. Ce type de myxœdème sort évidemment du cadre de notre étude;

— d'autre part, le terme de myxœdème implique une notion clinique, ce qui ne correspond pas exactement à notre sujet. Nous nous proposons en effet d'étudier non seulement les troubles cliniques éventuels, mais également les perturbations biologiques asymptomatiques qui peuvent fournir des résultats erronés, difficiles à interpréter.

A une époque où le médecin accorde de plus en plus de crédit au laboratoire, parfois aux dépens de l'examen du malade, il n'est probablement pas inutile de le mettre en garde contre l'interprétation hâtive d'un bilan biologique et de lui rappeler le principe fondamental de n'accorder de valeur à un tel bilan qu'en fonction des données d'une étude clinique soigneuse.

L'interprétation physiopathologique des perturbations iatrogènes de la fonction thyroïdienne nous a obligé à consulter un certain nombre de publications expérimentales qui nous ont fait remarquer un fait très important. Un très grand nombre de résultats sont contradictoires, et ceci s'explique par la grande diversité des protocoles expérimentaux : posologie et durée d'administration du médicament variables, mode de réaction particulier à l'animal utilisé.

Ceci a pour conséquence directe que toute extra-polation à la clinique humaine doit être envisagée avec la plus extrême prudence; cette précaution n'est pas toujours respectée.

Nous nous sommes efforcé de ne pas tomber dans ce piège, et c'est pourquoi nous laisserons planer beaucoup d'incertitude dans l'interprétation physiopathologique du mode d'action de certaines drogues.

Pour cette même raison, nous n'avons pas classé les différentes médications selon leur mode d'action supposé, mais, dans la mesure du possible, en fonction de leur parenté pharmacologique.

Cette classification, comme toutes les autres, présente l'inconvénient de laisser de côté toute une série de médications que nous avons dû grouper en un chapitre de « composés variés ».

Le plan de ce travail sera donc le suivant :

— *Chapitre I* : RAPPEL DU MÉTABOLISME HORMONAL THYROIDIEN

Ce chapitre a été emprunté aux différents traités classiques récemment parus sur la thyroïde. Il ne comporte donc aucune nouveauté et pourra être facilement négligé par le lecteur averti de la physiologie thyroïdienne.

— *Chapitre II* : MÉTHODES D'EXPLORATION DE LA FONCTION THYROIDIENNE

Ce chapitre n'a pas la prétention d'être complet en raison de l'extrême variété des techniques d'étude dont dispose le laboratoire. Son seul but est de servir de référence pour les techniques auxquelles nous ferons allusion dans les chapitres suivants.

Chapitre III : RAPPEL DE L'ACTION DES MÉDICAMENTS UTILISÉS DANS L'HYPERTHYROÏDIE

Nous avons fait un résumé rapide du mode d'action de ces médicaments, car nous aurons à nous y référer au cours des pages suivantes.

— *Chapitre IV* : LES DÉRIVÉS DES THIOCARBAMIDES

— *Chapitre V* : LES DÉRIVÉS DE L'ANILINE

— *Chapitre VI* : LES PHÉNOLS AROMATIQUES

— *Chapitre VII* : COMPOSÉS VARIÉS

CHAPITRE I

RAPPEL

DU MÉTABOLISME HORMONAL THYROIDIEN

La glande thyroïde est composée de follicules comprenant deux secteurs distincts : les cellules thyroïdiennes et la colloïde dont l'un des constituants est une protéine iodée spécifique, la thyroglobuline.

Nous allons résumer les notions classiques de la physiologie thyroïdienne, nous dégagerons également les points encore obscurs ou discutés de cette conception d'ensemble.

I — NOTIONS DE BIOCHIMIE GÉNÉRALE

— *Les hydrates de carbone* sont activement métabolisés par la thyroïde par les voies métaboliques habituelles, avec cependant une prépondérance de celle des pentoses phosphates. Cette voie régénère le NADPH, nucléotide-clé, qui est nécessaire à la désiodation des iodotyrosines et probablement à la réaction d'iodation.

— Le rôle de la glande thyroïde dans le *métabolisme* protéique peut se résumer essentiellement à la synthèse et à la dégradation du complexe iodoprotéine-thyroglobuline.

— *Le métabolisme lipidique* thyroïdien a été peu étudié, la TSH semble stimuler l'incorporation du P_{32} et favoriser par conséquent la synthèse des phospholipides. Les lipides jouent un rôle dans les transports ioniques tissulaires du fait de leur importance comme constituant des membranes cellulaires. Il est donc possible qu'ils interviennent dans le transport des iodures à travers la membrane de la cellule thyroïdienne.

— *Les acides nucléiques* : selon l'activité thyroïdienne, la teneur en RNA est variable ; elle semble stimulée par la TSH. Il existe un nombre assez élevé de nucléotides libres ou conjugués qui ont été isolés dans la thyroïde par LISSITZKY et par GRÉGOIRE. Ces nucléotides

jouent un rôle important dans la synthèse de la partie polysaccharidique de la thyroglobuline.

— *Un système transporteur d'électrons* est présent au niveau de la cellule thyroïdienne, ce système semble cependant moins actif qu'au niveau du foie. Il se trouve étroitement lié au processus de phosphorylation oxydative.

— La thyroxine agit au niveau des *phosphorylations oxydatives* en les découplant. Il semble qu'elle n'agit pas directement au niveau des membranes particulières. Il nous est impossible d'entrer plus en détail dans ces processus biologiques internes, pour lesquels persistent bien des inconnues (présence de nombreux facteurs intervenant dans le processus de phosphorylation oxydative : facteur U, découplant d'origine lipidique; facteur R, facilitant la respiration et d'origine protéique; facteurs « recouplants » variés, etc.). Nous avons simplement évoqué ce problème, car nous le retrouverons par la suite lorsque nous envisagerons le mécanisme d'action de l'hormone thyroïdienne ainsi que l'effet thyromimétique de certains composés (salicylate et dérivés par exemple).

II — L'HORMONOGENÈSE

Les différentes étapes de l'hormonogénèse sont trop connues pour que nous insistions beaucoup sur ce sujet, nous les rappellerons donc rapidement.

1^o *L'iode* alimentaire est absorbé en quasi-totalité après avoir été réduit en iodure. Cet iodure est essentiellement extra-cellulaire, de petites quantités se trouvant au niveau des hématies et de l'os. L'épuration plasmatique de l'iodure est réalisée par la thyroïde et le rein.

L'épuration thyroïdienne est de l'ordre de 10 à 25 ml/mn, la clearance rénale varie entre 30 et 50 ml/mn. Au niveau du rein, l'élimination est inférieure à la clearance de l'inuline, il se produit donc une réabsorption partielle.

L'iodure est également éliminé par les glandes salivaires et l'estomac. Le premier phénomène a reçu une application biologique, mais il ne s'agit dans aucune de ces deux éventualités d'une forme physiologique d'élimination puisque l'iodure ainsi excrété se retrouve absorbé au niveau du grêle.

2^o *La captation thyroïdienne de l'iodure* est un terme couramment employé, mais qui gagnerait à être remplacé par le terme de transport des iodures, plus proche de la réalité. Ce transport donne naissance à un gradient thyroïde-plasma, gradient qui se retrouve également au niveau des glandes salivaires. Le transport nécessite de l'oxygène et un système enzymatique. Nous avons déjà eu l'occasion d'évoquer

l'éventuelle intervention des phospholipides, qui n'a pas encore reçu de démonstration.

Cet iodure concentré par la thyroïde se trouve incorporé dans un pool à deux compartiments. Cette notion proposée en particulier par PLASKETT semble être de plus en plus admise. L'iodure concentré à partir du plasma représenterait la fraction incorporée à une iodo-protéine à vitesse de renouvellement rapide.

3° *Biosynthèse des iodothyronines.* Au niveau de la thyroïde, on retrouve plusieurs protéines iodées, dont la plus importante est la thyroglobuline. Son rôle est capital pour la synthèse hormonale et son stockage. Elle contient en effet des résidus de tyrosine qui vont échanger certains atomes d'hydrogène de leur groupement phénol, avec des atomes d'iode pour former les iodothyrosines. La thyroglobuline ne peut être logiquement élaborée qu'au niveau de la cellule thyroïdienne, le lieu de son iodation demeurant encore hypothétique. Cette thyroglobuline est une glycoprotéine dont le poids moléculaire est de 660 000 et dont la structure interne est mal connue. De nombreuses incertitudes persistent sur la situation des résidus tyrosyles liés à la thyroglobuline.

La question se pose actuellement de l'hétérogénéité de la thyroglobuline qui se diviserait fonctionnellement en deux compartiments désignés par les abréviations Tg1 et Tg2 (LISSITZKY).

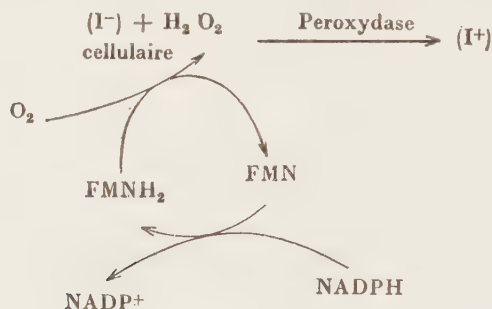
La thyroglobuline classique (95 % environ de l'ensemble) possède un coefficient de sédimentation de 19 S (TGB 19 S), elle possède un faible degré d'asymétrie. A côté de cette iodoprotéine, les techniques d'ultra-centrifugation mettent en évidence dans la thyroïde de nombreux vertébrés (dont l'homme) une autre protéine iodée dont la constante de sédimentation est de 27 S, le poids moléculaire de 1 200 000 environ et qui possède une plus grande asymétrie que TGB 19 S. Cette protéine 27 S serait une forme polymérisée de TGB 19 S et les deux protéines pourraient être dissociées en subunités de même taille.

Cette conception des différentes thyroglobulines doit être admise avec certaines réserves, car on peut se demander si l'iodation à des vitesses variables n'est pas due à la situation plus ou moins profonde des résidus tyrosyles à l'intérieur de la molécule de thyroglobuline.

L'iodation exige dans un premier temps une *oxydation* de l'iodure qui le ferait passer à l'état probable d'ion iodium I^+ (ou encore I_0 ou I_2). Cette oxydation suppose donc un système enzymatique oxydant sous forme d'une *peroxydase* dont l'existence a été suggérée pour la première fois par les travaux de DEMPSEY. Cet enzyme a été définitivement adopté depuis son extraction et sa purification. Il a pour substrat H_2O_2 qui résulterait de la réduction de FMN (flavine mononucléotide, forme oxydée) en $FMNH_2$ (flavine mononucléotide, forme réduite). Cette réduction est rendue elle-même possible grâce

à l'oxydation de NADPH anciennement TPNH (nicotamide adénine dinucléotide phosphate, forme réduite), en NADP^+ anciennement TPN^+ (nicotamide adénine dinucléotide phosphate forme oxydée).

Le schéma proposé par DE GROOT est donc le suivant :



Après son oxydation, l'iodation se produirait, donnant naissance aux iodotyrosines : 3-iodotyrosine (MIT) et 3 : 5-diiodo-tyrosine (DIT).

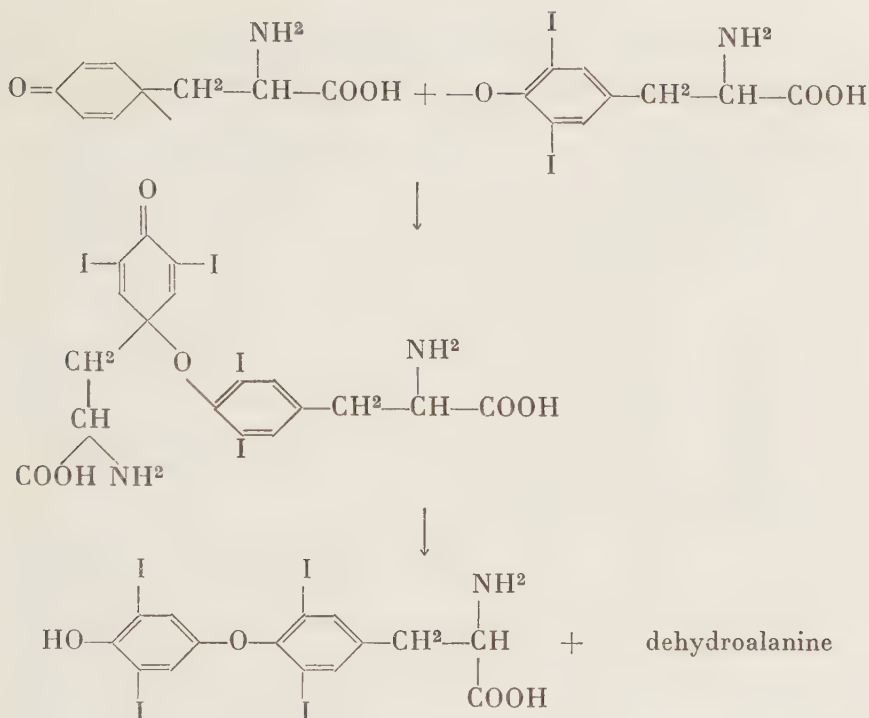
L'iodation nécessite, elle aussi, un système enzymatique qui serait représenté par une *tyrosine-iodinase* difficile à séparer de l'enzyme oxydant préalablement étudié. On en vient donc à la conception d'un système *ioduro-peroxydase-tyrosine iodinase* (préparé en particulier à partir de thyroïde de mouton). Enfin, la présence des résidus d'iodotyrosines se retrouverait au niveau des deux compartiments thyroglobuliniques, Tg-1 et Tg-2.

Malgré de nombreuses incertitudes, certains points sont assez précis pour faire admettre le bien-fondé de cette conception, il n'en est pas de même de l'étape suivante dite du couplage des iodotyrosines. En effet, l'étape du couplage des iodotyrosines, donnant naissance aux iodothyronines, est encore purement hypothétique. Cette hypothèse repose sur des arguments expérimentaux classiques sur lesquels nous n'insisterons pas. On imagine que des dérivés d'oxydation d'iodotyrosines se combinent avec des résidus endopeptidiques d'iodotyrosines. Le schéma retenu habituellement a été fourni par JOHNSON et TEWSKBURY : (voir schéma ci-contre)

Cette réaction couplante est peut-être catalysée *in vivo* par un mécanisme enzymatique, et on lui assigne en général un *enzyme couplant* dont l'existence est actuellement encore totalement hypothétique.

4° *Stockage de l'hormone*. L'iode protéique ainsi élaboré restera combiné à la thyroglobuline au niveau de la colloïde, il s'agit d'une forme de stockage.

On estime qu'il reste seulement 5 à 10 % d'iode protéique dans les cellules thyroïdiennes, se trouvant en relation étroite avec les formations mitochondriales, microsomiales et nucléaires.



La thyroglobuline n'est pas la seule protéine iodée thyroïdienne, il existe également la S₁-protéine de ROBBINS et RALL (présente en très faible quantité dans la glande normale, mais beaucoup plus abondante dans certains états pathologiques), et une troisième iodo-protéine qui possède des rapports étroits avec les mitochondries.

On admet que 2 à 4 % de l'iode protéique d'une glande normale est lié à ces protéines différentes de la thyroglobuline.

La thyroglobuline est donc le support de l'iodation des résidus tyrosyles et de la condensation en iodothyronines; elle contient donc dans certaines proportions de la monoiodo-tyrosine (MIT), de la diiodotyrosine (DIT), de la triiodothyronine (T₃) et de la tétraiodothyronine (T₄). On apprécie en général les rapports entre MIT et DIT d'une part, et entre T₃ et T₄ d'autre part. Ces rapports varient en fonction de certains facteurs, importance de l'apport iodé ou encore administration de drogues antithyroïdiennes.

Par exemple, une molécule de thyroglobuline (thyroïde de rat) contient :

7 molécules de MIT, 6 de DIT, 1 de T₄ et 1/3 molécule de T₃ (une pour 3 molécules de thyroglobuline).

La carence iodée entraîne la répartition suivante par molécule de thyroglobuline :

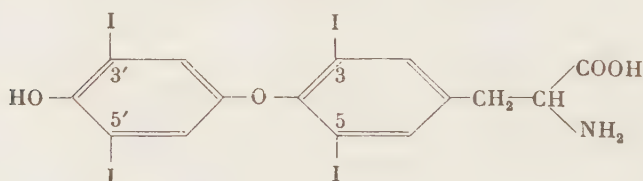
9 molécules de MIT, 4 de DIT, 1 de T₄ et 1 de T₃.

5° *La libération hormonale thyroïdienne.* A partir du stockage au niveau de la colloïde, la glande thyroïde va libérer ses composés hormonaux dans la circulation en fonction des besoins de l'organisme. En fait, deux étapes sont à considérer : libération intra-thyroïdienne des acides aminés iodés d'une part, sécrétion des composés uniquement hormonaux dans le sang d'autre part. La libération à partir de la liaison thyroglobulinique implique des enzymes qui ont été purifiés par chromatographie. On a pu isoler effectivement deux protéases dont les pH requis pour une activité optimum sont de 3,5 et 5,2; on peut donc s'interroger sur le rôle physiologique de ces enzymes dont l'activité disparaît *in vitro* à pH 6,5 ou 7. Quoi qu'il en soit, on admet que la libération des acides aminés du complexe thyroglobulinique se fait par l'intermédiaire d'une ou plusieurs *protéases*. Ces enzymes entraîneraient une rupture de la molécule de thyroglobuline en fragments plus petits, ces fragments intermédiaires seraient ensuite hydrolysés par des *peptidases*.

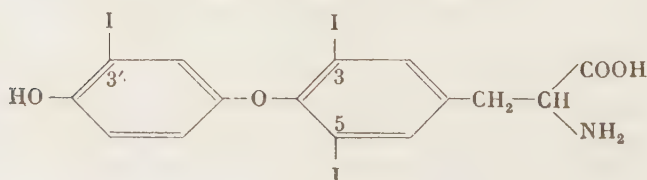
La thyroïde dispose donc, après cette première étape enzymatique, de MIT, DIT, T₃ et T₄. Or, contrairement à l'importance que leur avaient donnée WERNER et BLOCK, la quantité d'iodotyrosines plasmatiques est minime, négligeable ou nulle (selon les techniques d'identification utilisées) au cours de la sécrétion thyroïdienne normale.

Il faut donc admettre que la MIT et la DIT intra-thyroïdiennes sont désiodées en quasi-totalité. Cette désiodation se produit sous l'influence d'une *iodotyrosine-désiodase* identifiée et purifiée par ROCHE, MICHEL et LISSITZKY, qui agit électivement sur les iodotyrosines. Cette action élective n'a pas reçu d'explication convaincante jusqu'à présent.

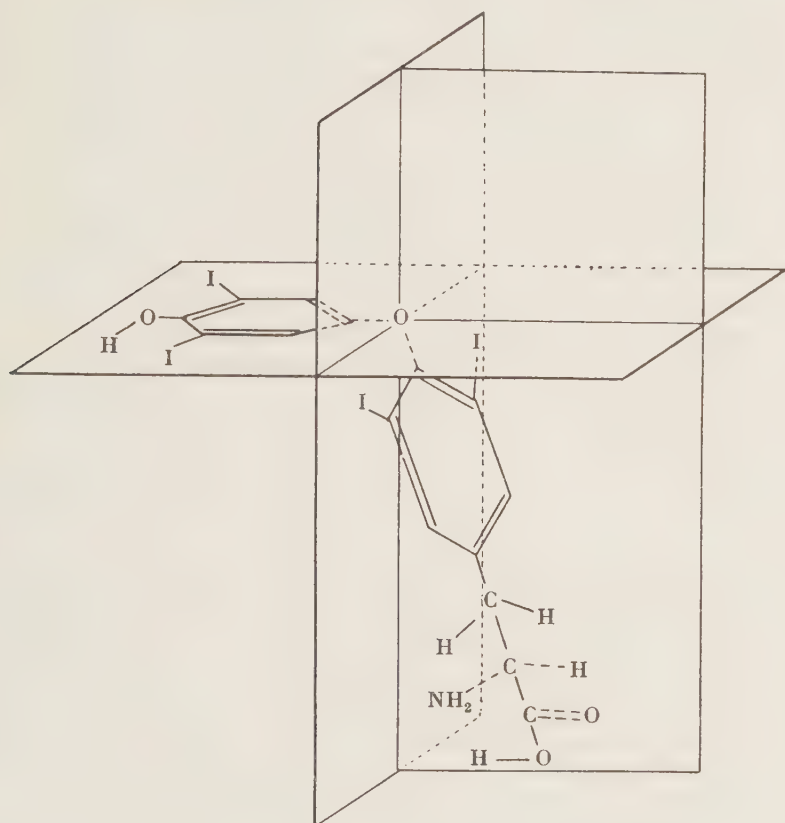
Formule chimique classique de la thyroxine :



Formule chimique classique de la 3:5:3'—T₃ :



Représentation tridimensionnelle de la thyroxine



La déshalogénéation a pour conséquence une deuxième source d'iodures, source endogène qui constitue un pool distinct de celui des iodures alimentaires puisqu'il échappe à l'action des perchlorates qui ne déchargent que l'iodure d'origine plasmatique.

L'iodotyrosine-désiodase est localisée au niveau des microsomes cellulaires, elle nécessite la présence de NADPH et n'est active que sur les iodotyrosines libres, les tyrosines liées semblant protégées par leurs liaisons peptidiques.

La sécrétion thyroïdienne physiologique consiste donc en un mélange de T_4 et de T_3 (iodée en position 3-5-3'), dans une proportion donnant un rapport plasmatique T_4/T_3 compris entre 10 et 20. Malgré la faible quantité relative de T_3 , cette iodothyronine joue un rôle métabolique de première importance, car elle présente une affinité beaucoup moins marquée que la T_4 pour les protéines plasmatiques,

que nous allons étudier, et de ce fait, se trouve en grande proportion sous la forme libre, seule métaboliquement active.

Dans certaines conditions pathologiques, une sécrétion anormale se produira, libérant dans le torrent circulatoire MIT, DIT ou encore des peptides iodés, voire des protéines iodées. Nous verrons dans un prochain chapitre que certaines techniques laissent supposer que ce schéma est assez discutable, car il semble exister normalement dans le sang circulant une fraction protéique iodée non hormonale.

Avant de terminer l'étude du problème de la libération hormonale et des produits de sécrétion thyroïdienne, nous donnerons pour mémoire la formule chimique de T_4 et T_3 (fig. 1).

Ces formules classiques doivent être complétées par de récentes notions stéréochimiques qui prendront une certaine importance dans les modifications de la fonction thyroïdienne induites par certaines drogues (hydantoïnes en particulier). On peut en effet donner de la tétraiodothyronine la représentation tridimensionnelle suivante (fig. 2).

III — LE TRANSPORT DES HORMONES THYROIDIENNES

De la thyroïde aux tissus périphériques, T_4 et T_3 sont transportées par le courant sanguin sous deux formes : libre et liée. La liaison se produit avec certaines protéines plasmatiques dont l'importance a été mise en évidence ces dernières années et auxquelles nous aurons l'occasion de faire appel à plusieurs reprises dans les chapitres suivants.

Nous désignerons l'ensemble des protéines vectrices sous l'abréviation TBP (thyroxine-binding-protein), réservant les termes TBG et TBPA à certaines protéines plasmatiques particulières.

La notion de protéine vectrice est assez ancienne puisque TREVORROW l'avait suggérée dès 1939 en démontrant que la thyroxine additionnée au plasma sanguin était précipitée par les précipitants protéiques.

Il a fallu attendre 1952 pour que cette question retienne l'attention, après la découverte d'une protéine, située entre les α -1 et les α -2-globulines, susceptible de se lier avec $^{131}\text{I}-T_4$ et d'entraîner cette dernière au cours de sa migration électrophorétique; cette globuline est désignée par TBG.

De très nombreux travaux furent effectués depuis sur ce sujet, et nous citerons principalement ceux d'INGBAR rapportés en détail dans une publication récente (INGBAR, 1963). De cet ensemble, il est actuellement possible de dégager des notions précises :

— les hormones thyroïdiennes sont véhiculées dans le sang par 3 protéines avec lesquelles elles migrent à l'électrophorèse; il s'agit de la globuline inter α -1- α -2 (TBG), de la sérum-albumine et d'une protéine migrant vers l'anode plus rapidement que la précédente et dénommée de ce fait thyroxine-binding prealbumine (TBPA).

Ces protéines vectrices, identifiées par des méthodes d'électrophorèse, correspondent bien à une réalité et ne sont pas des artéfacts de technique. Il est néanmoins nécessaire d'ouvrir une parenthèse au sujet des différentes techniques utilisées. En effet, une série de résultats discordants ont conduit à démontrer que les affinités hormonales des protéines vectrices pouvaient être modifiées par de nombreux facteurs dont les principaux sont certains tampons (véronal), le pH, la température et même certains supports d'expérience (papier filtre par exemple).

L'influence de certaines médications sur les liaisons T_4 -TBP paraît être la modification dominante induite par ces drogues. Il est donc tentant de réaliser des expériences *in vitro* en mettant en présence $^{131}\text{I}-T_4$, du sérum et le composé à étudier, puis de soumettre l'ensemble à l'électrophorèse après un certain temps d'incubation. Cette technique simple peut conduire à des conclusions erronées pour les raisons suivantes :

— On pense que les quantités de T_4 libre et liée sont en relation avec une loi d'équilibre du type :



il existe donc une constante de dissociation donnée selon la loi d'action de masse par la formule :

$$K = \frac{(\text{TBP} - T_4)}{(T_4) (\text{TBP})}$$

La saturation de TBP variera donc en fonction de la quantité de T_4 apportée au système.

— D'autre part, certaines drogues perturbent les liaisons T_4 -TBP en déplaçant la T_4 , par conséquent dans le système réalisé *in vitro* la capacité de liaison de TBP dépendra des quantités respectives de $^{131}\text{I}-T_4$ et de la drogue apportées au milieu. Ainsi, une faible quantité de T_4 + une concentration élevée du médicament testé entraînera un déplacement de la thyroxine avec diminution de TBP- T_4 ; puis si l'on élève la concentration en T_4 en laissant fixe celle du médicament testé, la quantité TBP- T_4 augmentera progressivement par un nouveau déplacement de la drogue par T_4 .

Il est donc nécessaire de tenir compte du protocole expérimental dans l'interprétation d'une expérience réalisée *in vitro*, et il n'est possible de formuler de conclusion qu'aux concentrations données.

— Dans d'autres cas, certaines médications n'agissent pas sur TBP en déplaçant la T_4 liée, mais elles diminuent la quantité TBP- T_4 en abaissant, *in vivo*, la concentration d'une fraction de TBP. Il est évident que dans ce cas, l'étude *in vitro* par le procédé précédemment décrit aboutira à la conclusion erronée d'une absence totale d'effet sur TBP- T_4 de la drogue envisagée.

— Enfin, les différentes fractions de TBP varient selon les espèces animales :

- TBPA et TBG ont été identifiés actuellement chez une assez grande proportion de mammifères, de reptiles et de batraciens;
- cependant TBG semble absente du sérum de poulet, de canard, de dinde et de rat;
- chez le lapin, MYANT et OSORIO ont montré que le sérum fœtal contient une TBG différente de celle de l'adulte (migration électrophorétique entre les α -2 et β -globulines). Cette TBG fœtale est progressivement remplacée après la naissance par la forme adulte.

Ces données animales demandent des travaux ultérieurs prouvant qu'il ne s'agit pas d'artéfacts techniques. Il serait hasardeux d'en tirer des conclusions hâtives.

— La répartition de T_4 sur les différentes protéines vectrices est normalement estimée à :

- 50 % sur TBG;
- 30 % sur TBPA;
- un peu moins de 20 % sur la sérum-albumine (11 % semble-t-il).

La quantité totale de T_4 sérique libre est de l'ordre de 0,11 %. Cette faible quantité explique qu'il soit impossible de la doser directement chez un sujet ayant reçu une dose traceuse d' I^{131} , la radioactivité de T_4 - I^{131} libre formée se perdant dans le bruit de fond des appareils usuels de comptage.

— Le pourcentage précédent des liaisons TBP- T_4 ne traduit pas la capacité de liaison exacte des protéines vectrices pour T_4 qui sont estimées à :

20 μ g/100 ml de sérum pour TBG.
et 120 μ g/100 ml de sérum pour TBPA.

Mais il faut en fait tenir compte de la concentration relative de ces deux fractions dans le plasma, TBG possède une concentration supérieure à TBPA, estimée à 10 mg/l de plasma (entre 10 et 20 mg/l pour la plupart des auteurs), et par ailleurs, l'affinité de TBG semble supérieure à TBPA aux concentrations hormonales physiologiques.

Les différences d'affinité varient également pour T_4 et T_3 , ainsi TBG possède une affinité pour T_3 qui est égale à 30 % de celle de T_4 .

Le fait le plus important est l'absence de toute affinité de TBPA pour T_3 .

Ces considérations nous entraînent à envisager rapidement le rôle physiologique des liaisons TBP-hormones thyroïdiennes : seule la forme hormonale libre est physiologiquement active, car la liaison protéique empêche la pénétration cellulaire, TBG et TBPA sont donc les véhicules plasmatiques de T_3 et T_4 , mais leur signification physio-

logique est beaucoup plus importante et ne se limite pas à ce rôle de transporteur.

En effet, la liaison avec TBP permet en même temps de protéger l'hormone de sa dégradation par désiodation. Il se produit donc une réserve en hormone circulante à partir de laquelle sera libérée la forme active en fonction des besoins cellulaires.

L'importance respective de TBG et TBPA a été beaucoup discutée:

— TBG semble avoir statiquement un rôle prépondérant dans la régulation T_4 libre- T_4 liée;

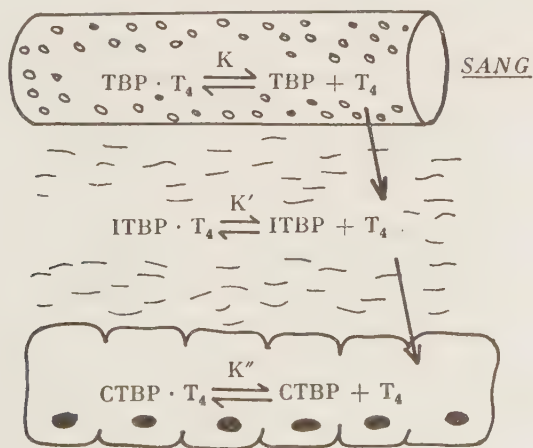
— néanmoins la faible affinité de TBPA pour T_4 implique une facile dissociation de cette liaison d'où une libération rapide de l'hormone.

Quoi qu'il en soit, les protéines vectrices ont pour rôle de présider au taux d'hormone libre utilisable, de réaliser une forme circulante hormonale protégée de la dégradation et de servir par ce fait de réservoir dans lequel sera puisée l'hormone en fonction des besoins.

Ces notions bien établies pour le secteur plasmatique semblent pouvoir être généralisées dans l'avenir pour les autres compartiments de l'organisme. On arrive en effet à concevoir actuellement un système de protéines vectrices au niveau de l'ensemble du milieu interstitiel, et même à l'intérieur des cellules. C'est ainsi que SALVATORE propose le schéma suivant :

— ITBP et CTBP représentent les systèmes de fixation du milieu interstitiel et cellulaire;

— K, K' et K'' les constantes de dissociation.



Ce schéma repose sur un certain nombre de travaux récents, et demande à être précisé et confirmé ultérieurement. Nous le rapportons ici, car nous aurons l'occasion de signaler, au cours des hypothèses émises sur le mode d'action de certaines drogues, une éventuelle

intervention directe de celles-ci à l'échelon cellulaire périphérique, réalisant par exemple un antagonisme hormonal périphérique. En rapprochant cette hypothèse de l'effet des drogues sur les liaisons plasmatiques T_4 -TBP, on peut se demander si cette action médicalement périphérique ne se localise pas au niveau des systèmes de fixation interstitiels ou cellulaires.

Cette notion d'un antagonisme entre l'hormone thyroïdienne et certaines médications nous amène à rappeler brièvement le mode d'action périphérique de cette hormone.

IV — MODE D'ACTION PÉRIPHÉRIQUE DE L'HORMONE THYROIDIENNE

Rappelons que, chez les animaux à sang chaud, l'hormone :

- entraîne une élévation de la consommation d' O_2 et augmente la production de chaleur;
- élève les métabolismes hydrocarboné, lipidique et protéique;
- augmente le débit cardiaque;
- conditionne l'organisme à sa croissance.

Nous allons envisager rapidement les différents mécanismes suggérés pour expliquer les effets de l'hormone thyroïdienne sur les tissus périphériques.

— *Une stimulation directe des enzymes cellulaires* a été proposée après la constatation d'une augmentation de ceux-ci au cours de l'hyperthyroïdie. Cette hypothèse a été discutée et il est possible qu'il s'agisse d'un effet secondaire et non primitif.

— *L'inhibition des déshydrogénases* est soupçonnée, T_4 semblant agir sur les déshydrogénases malique, glutamique et lactique qui sont liées à DPN^+ et contiennent du zinc. Cet ion est très important pour l'activité enzymatique et l'on a suggéré que T_4 agissait par chélation métallique.

— *Ce pouvoir chélateur* de l'hormone s'exerce en effet à l'égard des ions suivants : Cu, Mg, Mn, Ca, Co, Zn, Fe. Et inversement, il semble possible d'inhiber les effets de l'hormone *in vitro* par addition de Mg.

— Nous avons déjà entrevu l'action de la thyroxine sur les processus de phosphorylation oxydative. Ces processus sont habituellement exprimés sous la forme du rapport P/O (rapport des composés phosphates de haute énergie formés pour chaque atome d'oxygène consommé). T_4 et ses dérivés entraînent une baisse du rapport P/O au niveau des coupes de tissus et des préparations mitochondriales. Cette diminution est réversible par l'ion Mg^{2+} .

Cette action explique certaines perturbations observées dans les thyroétoxicoses et en particulier les troubles musculaires : mauvais

rendement du muscle basedowien, asthénie classique du basedowien, peut-être même altérations trophiques musculaires.

Il faut cependant reconnaître que certaines expériences ne sont pas en faveur de cette action découplante :

— élévation de P/O par l'addition de T_4 à une préparation de mitochondries;

— stimulation de la phosphorylation oxydative au niveau de mitochondries d'animaux soumis à la T_4 .

Il a été également proposé une action par *stimulation de l'ATP-ase* qui entraînerait une perte en liaisons phosphates riches en énergie, ce qui aboutirait finalement à un résultat voisin du précédent; la production énergétique résultant de la dégradation de l'ATP en ADP se traduisant par une énergie calorique.

Un autre mécanisme, qui est également une variante de la théorie découplante, fait intervenir une *inhibition de la transdeshydrogénase*, qui conduirait également à une réduction des liaisons phosphates riches en énergie.

La théorie du transport d'électrons joué par la T_4 repose sur l'hypothèse d'une transformation de son cycle terminal en une forme à 5 carbones, qui jouerait alors le rôle d'accepteur d'électrons.

En fait, cette théorie est peu vraisemblable puisque lorsqu'on substitue un groupement capable d'empêcher la transformation en 5 carbones au groupement hydroxyle phénolique, la T_4 ne perd pas son activité.

— *Le rôle de la thyroxine sur les mitochondries* a retenu l'attention et a fait l'objet de nombreuses recherches. Les mitochondries peuvent présenter des modifications de perméabilité de leurs membranes sous l'influence de la thyroxine. Ceci se traduit morphologiquement par un gonflement mitochondrial, dû à une fixation d'eau, qui régresse par addition d'ATP.

Ce processus est étroitement lié à la phosphorylation oxydative et il semble que la thyroxine n'agisse pas directement sur les enzymes de la phosphorylation oxydative mais de façon indirecte.

Il est vraisemblable que, dans un premier temps, il se produit des modifications de la structure membranaire mitochondriale, les enzymes faisant partie de cette membrane. On a pu, par exemple, penser que la T_4 agissait sur une protéine contractile phosphorylée, entraînant des modifications membranaires, le processus de phosphorylation entrant alors en jeu pour tenter de rétablir l'agencement moléculaire originel.

Quel que soit son mécanisme exact, l'action de la thyroxine sur les mitochondries est une hypothèse assez indiscutable en raison de la solidité des arguments qui l'étaient. Par exemple, le gonflement ne se produit *in vitro* que pour les mitochondries de certains tissus (foie et rein), tissus qui sont stimulés *in vivo* par la thyroxine. Les préparations de mitochondries réalisées à partir de tissus thyroxino-

insensibles (cerveau, rate) ne montrent au contraire aucune modification.

Au cours de l'hyperthyroïdie, les mitochondries de tissus sensibles se montrent de volume supérieur à la normale en microscopie électronique.

V — MÉTABOLISME DE L'HORMONE THYROIDIENNE

Celui-ci peut être étudié par l'administration de $^{131}\text{I-T}_4$ ou de $^{131}\text{I-T}_3$ qui démontre que ces hormones se distribuent au niveau de tous les tissus. Fait assez paradoxal, certains tissus (comme le cerveau) où il ne se produit pas de modifications des mitochondries, fixent la T_4 et semblent la métaboliser.

Il existe cependant des différences sensibles entre les tissus, dans leur comportement vis-à-vis de l'hormone thyroïdienne. Trois catégories peuvent être opposées :

- tissus possédant un turn-over hormonal rapide, c'est-à-dire qui concentrent rapidement et remettent en circulation l'iode protéique injecté : foie, rein, post-hypophyse;
- tissus concentrant très progressivement et sans libération rapide : muscle squelettique, intestin;
- tissus concentrant avec beaucoup de difficultés l'hormone : cerveau, rate et gonades.

T_3 est d'ailleurs beaucoup plus rapidement utilisée que T_4 , ce qui est en accord avec les notions que nous avons rencontrées au sujet des liaisons avec les protéines vectrices.

Il est difficile de localiser le point de fixation subcellulaire de l'hormone, il semble même qu'il n'y ait pas de localisation élective, la plus grande partie étant retrouvée au niveau du cytoplasme. Ces constatations font suite à des protocoles expérimentaux d'ailleurs critiquables et impossibles à transposer au niveau de la cellule intacte.

Le seul fait intéressant à retenir est que les hormones ne sont pas électivement fixées par les mitochondries, comme on aurait pu s'y attendre d'après le paragraphe précédent. En effet, la fixation de T_4 se produit, *in vitro*, sur l'ensemble des composants cellulaires, par le seul jeu de forces électrostatiques de surface n'ayant aucune signification physiologique.

Après son entrée cellulaire, l'hormone sera métabolisée et sera susceptible de subir une série de transformations en rapport avec ses 3 groupements moléculaires :

- hydroxyle phénolique;
- amino-acide;
- liaisons iodo-carbonées.

Ces groupements vont offrir trois voies de dégradation hormonale :

- conjugaison par le groupement phénolique;
- désamination et transamination,
- désiodation.

a) Mécanismes de conjugaison des hormones thyroïdiennes

Il se produit une conjugaison de l'hydroxyle phénolique avec l'acide glycuronique ou l'acide sulfurique. Ce mécanisme est parfois considéré comme un processus de détoxication, en fait il semble s'agir d'une conclusion hâtive et un peu trop simpliste.

La glycuconjugaison a été amplement prouvée chez l'homme et diverses espèces animales. Elle intéresse non seulement les hormones L-T₄ et L-T₃, mais encore leurs dérivés acides triiodothyroacétique (TA₃ ou TriAc), tétraiodothyroacétique (TA₄ ou TetrAc), triiodopropionique (TP₃) et tétraiodopropionique (TP₄), et même la monoiodotyrosine.

Cette glycuconjugaison se produit bien entendu essentiellement au niveau du foie, mais semble pouvoir être réalisée par d'autres tissus (rein, intestin, muscle).

— *La sulfoconjugaison* fut signalée par ROCHE et ses collaborateurs en 1953 chez le rat, et retrouvée par la suite chez d'autres espèces animales et chez l'homme. Ce mode de conjugaison intéresse T₃, TA₃, T₄, TA₄, TP₃, TP₄ et même d'autres analogues structuraux. Elle s'effectue elle aussi au niveau du foie et peut-être également dans le rein, le poumon, l'intestin et le placenta.

— *Le mécanisme intime de ces conjugaisons* est encore mal connu, il ferait intervenir l'acide-uridine-diphosphate-glycuronique (UDPGA) ainsi qu'une glycuronyltransférase pour la glycuconjugaison et probablement plusieurs sulfokinases ou sulfotransférases pour la sulfoconjugaison.

— *Destinée des dérivés gluco et sulfoconjugués* : ce problème de la destinée des produits glycuconjugués rejoint celui de leur signification physiologique. Un fait est en effet troublant : cette conjugaison se produit quel que soit l'état thyroïdien, et même chez des animaux thyroïdectomisés depuis assez longtemps pour que le déficit hormonal s'extériorise.

L'injection de ¹³¹I-T₄ a permis de suivre la voie du composé glycuconjugué : celui-ci passe dans la bile puis dans l'intestin où les β-glycuronidases bactériennes l'hydrolysent, et une partie se trouve réabsorbée par les cellules de la muqueuse intestinale. Il existe une *circulation entéro-hépatique* des hormones thyroïdiennes.

La destinée des sulfoconjugués a été étudiée par la préparation de l'ester sulfurique de ¹³¹I-T₃ (ST₃*). Après son injection intraveineuse ST₃* est pris en charge dans le plasma par une fraction albuminique vectrice.

Cette liaison protéinique est certainement beaucoup plus ferme que T_3 -TBG, car la diffusion de ST_3^* vers le milieu extra-vasculaire est très lente, et sa pénétration dans le compartiment cellulaire est très difficile.

La sulfoconjugaison semble être une étape importante du métabolisme hormonal, car l'injection de T_3 marquée est suivie assez rapidement de l'apparition de ST_3^* , dont la quantité en fait un des principaux constituants plasmatiques (ceci est retrouvé également chez l'homme). Cette estérification sulfonique intéresse surtout T_3 , la thyroxine étant pour sa part faiblement sulfoconjuguée.

$S-T_3$ est secondairement hydrolysé au niveau de l'intestin et probablement au niveau d'autres tissus contenant des sulfatases.

Ces notions permettent de s'interroger sur la signification de ces mécanismes de conjugaison et principalement sur l'estérification sulfurique.

On peut ainsi se demander s'il ne faut pas remplacer la théorie habituelle d'un processus d'élimination, par l'expression d'un système de mise en réserve des produits hormonaux sous une forme « retard », véritable réserve hormonale périphérique suggérée par ROCHE et MICHEL en 1960 et réaffirmée plus récemment (CLOSON, 1964).

A côté de ces processus physiologiquement très importants, nous signalerons deux autres modifications possibles du groupement hydroxylephénolique : l'*hydroxylation* et la *méthylation*. L'hydroxylation intéresserait la thyronine, résultante finale de la désiodation, et la tyrosine formée par rupture du pont diphenyl-éther de cette dernière. La méthylation donnerait naissance à une O-méthylthyroxène identifiée chez le rat, et même chez l'enfant.

b) Désamination et transamination

La désamination oxydative sur la chaîne alanine de T_4 et T_3 , et sa mise en évidence reposent sur l'identification d'analogues pyruviques de T_3 et T_4 . Il s'agit de composés très labiles qui vont subir eux-mêmes une décarboxylation et une oxydation pour donner naissance aux dérivés que nous avons déjà rencontrés précédemment : les acides tétraiodothyroacétique (TétrAc) et triiodothyroacétique (TriAc). Ces derniers ont beaucoup retenu l'attention; ils furent identifiés au niveau du foie, des reins, la bile (sous forme conjuguée) et du cerveau, mais il est impossible de les mettre en évidence dans le sang. On a pu suggérer qu'ils représentaient la forme tissulaire active de l'hormone thyroïdienne, mais cette hypothèse se heurte à de nombreuses contradictions expérimentales et cliniques.

c) Désiodation

Il s'agit d'une étape dont la mise en évidence *in vivo* est très simple : l'injection hormonale est suivie d'une élimination urinaire d'iodure.

Cette désiodation implique bien entendu une intervention enzymatique et l'on désigne parfois ce système enzymatique sous le nom de *thyroxine déshalogénase*. Un fait est certain, le système enzymatique déshalogénant la thyroxine est différent de l'iodotyrosine-désiodase intra-thyroïdienne.

Cette « thyroxine déshalogénase » stimulerait la désiodation réalisée par de nombreux systèmes *non enzymatiques* actuellement identifiés. Ceux-ci appartiennent à deux catégories : une insensible à la lumière, une autre contenant un pigment photosensible. Par exemple, le muscle squelettique possède un équipement enzymatique qui catalyse la désiodation de T_4 et de T_3 en présence de flavine mononucléotide (FMN), d'oxygène et de lumière.

D'autres systèmes enzymatiques ont été mis en évidence à partir de préparations de microsomes ou de mitochondries de foie (rat).

Ces systèmes sont inactifs sur les hormones liées plasmatiques ou cellulaires, ils concourent tous à la formation majoritaire d'iodure mais entraînent en plus l'apparition d'un « matériel iodé » qui correspond à l'apparition de protéines iodées. Ce matériel iodé avait fait évoquer un processus de transiodation entre la thyroxine et les protéines sous l'influence de la thyroxine désiodase. En fait, de récentes études tendent à réfuter cette hypothèse.

Entre la thyroxine et l'iodure, de nombreux intermédiaires peuvent être identifiés. Dans un premier temps, il fut proposé une désiodation de T_4 en T_3 , T_3 étant l'intermédiaire métaboliquement actif de la première; actuellement, cette conception est rejetée et l'on s'accorde pour admettre que le composé intermédiaire le plus régulièrement formé, en dehors du matériel iodé, est la 3:5 DIT.

Il est important de faire remarquer que ces connaissances sont valables expérimentalement *in vitro*, les processus intervenant dans la désiodation *in vivo* sont encore totalement inconnus. Il est en effet évident qu'il est impossible de transposer les systèmes précédemment décrits (où interviennent FMN et la lumière) à la désiodation réalisée par l'organisme intact.

Un problème n'est pas résolu, il s'agit de la signification physiologique de la désiodation, et il est encore impossible de choisir entre les différentes explications proposées :

- apparition de composés métaboliquement plus actifs que les hormones;

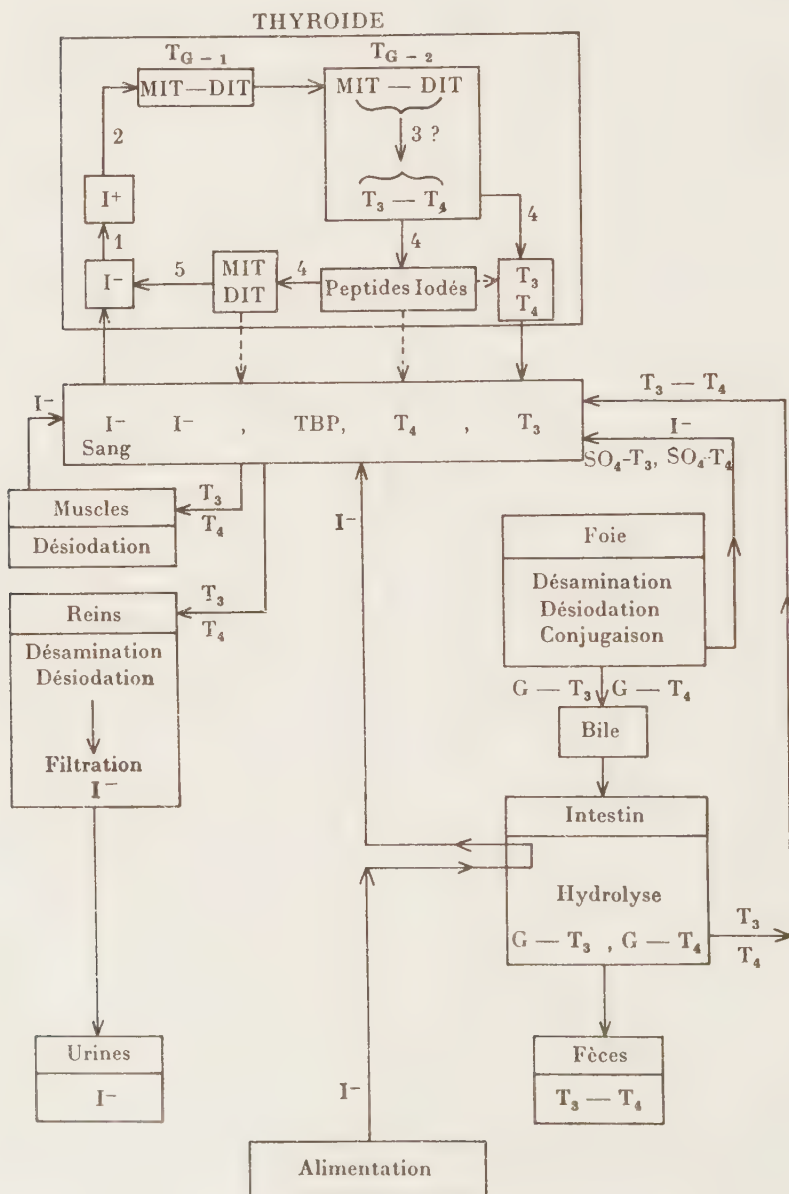
- inactivation hormonale et régulation de la concentration hormonale intra-cellulaire.

Le problème se pose en fait de savoir si la désiodation intervient avant ou après l'action métabolique des hormones, et si cette désiodation ne représente pas seulement une manifestation non spécifique de l'activité cellulaire.

Telles sont les principales étapes du métabolisme des hormones thyroïdiennes. Nous les avons volontairement simplifiées, n'ayant

d'autre prétention que de fournir une base à l'exposé des chapitres qui vont suivre.

Nous pouvons les résumer en un tableau dont il faut souligner le caractère schématique incomplet et la grande part d'hypothèses qu'il contient (tableau établi d'après des schémas proposés par LISSITKY et TATA).



Nous n'y avons pas, par exemple, figuré l'hypothèse de BLANQUET, MEYNIEL, BERGER, et CROIZET qui fait intervenir une substance organique iodée apparaissant dans les premières heures qui suivent l'administration d'I¹³¹. Il s'agirait d'un composé tyrosyl-tyrosine tétra-iodé à métabolisme rapide dont la signification physiologique reste à préciser.

Dans le compartiment thyroïdien, les chiffres représentent les systèmes enzymatiques :

- 1 — Ioduro-peroxydase.
- 2 — Tyrosine-iodinase (1 et 2 formant peut-être le système enzymatique unique : ioduro-peroxydase-tyrosine-iodinase).
- 3 — Enzyme couplante hypothétique.
- 4 — Protéases (et peptidases?).
- 5 — Iodotyrosine-désiodase.

CHAPITRE II

MÉTHODES D'EXPLORATION DE LA FONCTION THYROIDIENNE

Les méthodes d'exploration de la fonction thyroïdienne sont extrêmement nombreuses, les procédés sont différents et chaque technique comporte des variantes. Il n'est donc pas question de détailler chacune de ces techniques, nous nous contenterons de rappeler les principaux procédés d'exploration que nous aurons l'occasion de citer dans les chapitres suivants.

Nous avons groupé ces moyens d'exploration sous plusieurs rubriques :

- Mesure des effets de l'hormone thyroïdienne;
- Mesures de la concentration sérique en iode organique;
- Mesures isotopiques;
- Données immunologiques;
- Histologie.

I — MESURE DES EFFETS DE L'HORMONE THYROIDIENNE

Nous n'insisterons évidemment pas sur des examens de routine tels que le métabolisme de base et la cholestérolémie.

Nous aurons l'occasion de constater qu'en dehors des restrictions habituelles qu'implique *la mesure du métabolisme de base*, il est nécessaire de tenir compte de l'intervention de certaines drogues pour son interprétation.

Ceci est également valable pour le *cholestérol sanguin*, examen par ailleurs très critiquable en raison des grandes variations individuelles et de l'imprécision des méthodes biochimiques de dosage.

La mesure du réflexogramme achilléen est d'introduction plus récente, elle est due, en France, à L. DE GENNES, BRICAIRE et collaborateurs (1960). Son intérêt est désormais admis dans l'étude de la fonction thyroïdienne en raison de l'étroite corrélation qui existe entre l'état thyroïdien et les réflexes ostéo-tendineux. Nous ne voulons pas

insister ici sur cette technique qui a fait l'objet d'importants travaux nancéiens résumés dans le livre de KISSEL, HARTEMANN et DUC (1965).

Nous rappellerons simplement que le réflexogramme peut être perturbé en dehors des dysthyroïdies (KISSEL et coll., 1964 — KISSEL et coll., 1966), et particulièrement à l'occasion de certains troubles métaboliques (thèse de M^{me} M. L. Duc).

Un fait important à signaler est la variation des chiffres normaux en fonction du type d'appareil :

- le photomotographe de BURDICK donne des temps de demi-relaxation normaux compris entre 260 et 360 millisecondes (chiffres valables chez l'adulte);

- avec d'autres types d'appareils, ces temps n'ont aucune signification de référence. L'enregistrement à l'aide d'un kinémomètre fournit par exemple à DESCHAMPS et BRICAIRE (1965) une durée de contraction normale comprise entre 210 et 340 millisecondes.

Nous n'insisterons pas davantage sur d'autres tests qui ne sont pratiquement pas utilisés :

- *test d'excrétion de la créatine* : l'excrétion de créatine est augmentée au cours de la thyrotoxicose, et la perfusion de créatine montre dans ce cas une diminution de sa capacité d'utilisation musculaire;

- *test de sensibilité à l'adrénaline*, proposé par GOETSCH, non utilisé en raison de son imprécision et de son danger chez l'hyperthyroïdien;

- cette sensibilité aux catécholamines est également à l'origine du *test à la tyramine* repris récemment par BRAVERMAN et collaborateurs (1965) qui montrent que l'hyperthyroïdien réagit par une élévation tensionnelle nettement anormale et immédiatement située en dessous des valeurs obtenues avec les phéochromocytomes;

- *étude du métabolisme du phosphore radio-actif* : ce métabolisme est étudié en appréciant la vitesse de libération du ³²P préalablement fixé sur des globules rouges *in vitro*, et réinjecté ensuite. Cette libération dépendrait de la fonction thyroïdienne, c'est pourquoi nous avons indiqué ce test ici, et non au chapitre des mesures isotopiques. Il n'est pas utilisé couramment en clinique.

II — MESURE DE LA CONCENTRATION SÉRIQUE EN IODE ORGANIQUE

1. Iode plasmatique total : la signification de ce dosage est sans grande valeur puisque cette méthode ne permet pas de différencier ce qui appartient :

- à l'iode minéral provenant de l'absorption alimentaire ou de la désiodation;

- à l'iode organique, hormonal ou non.

2. L'iode protéique est obtenu en général par précipitation protéique plasmatique à l'acide trichloroacétique, et dosage secondaire de l'iode après oxydation des protéines et des hormones thyroïdiennes.

Les valeurs normales du PBI sont comprises entre 4 et 8 gamma d'iode pour 100 ml de plasma.

Ces valeurs ont une remarquable constance physiologique, n'étant aucunement influencées par le sexe ni l'âge (à l'exception de la période néo-natale qui comporte un PBI supérieur à la normale pendant les 6 premières semaines).

Il s'agit donc d'une constante très utile en biologie courante, mais qui exige une technique extrêmement rigoureuse. Cette technique fera appel soit à un procédé chimique, soit au procédé physique d'analyse par activation ⁽¹⁾.

3. Le dosage de l'iode extractible au butanol (BEI) est plus précis que le précédent, car ce dernier ne permet pas de séparer l'iode protéique hormonal de certaines fractions protéiques non hormonales. Ces dernières sont extraites de la phase butanolique (qui contient les hormones seules) par des solutions alcalines. La valeur normale du BEI est comprise entre 3,5 et 6,5 gamma pour 100 ml de plasma.

Cependant, une enquête anamnétique à la recherche d'un examen radiologique utilisant un produit de contraste iodé devra toujours être entreprise. Dans ce cas, en effet, les composés iodés utilisés sont solubles dans le butanol et entraîneront une fausse élévation du BEI.

III — MESURES ISOTOPIQUES

Il est nécessaire que l'on s'y arrête plus longuement en raison des nombreuses possibilités d'exploration qu'elles offrent.

1. Étude de la fixation thyroïdienne

a) *Méthode standard par voie orale :*

Il serait déplacé d'insister sur cette méthode routinière et fondamentale de l'exploration thyroïdienne. Que l'on nous pardonne seulement de rappeler qu'il s'agit d'une *courbe cinétique* de l'iode intra-thyroïdien. De trop nombreux travaux ne mentionnent qu'un point de cette courbe, 24^e heure en général; parfois les variations de protocole sont extrêmes au cours des mesures expérimentales réalisées chez l'animal. Ces faits compliquent considérablement un travail d'ensemble, car certaines expériences sont ainsi rendues incomparables.

1. KELLERSHOHN et collaborateurs, 1961.

Il est en effet impossible d'affirmer l'action d'une drogue sur l'incorporation thyroïdienne par l'étude d'un seul point de la courbe, il peut simplement s'agir d'une modification cinétique.

D'autre part, certains travaux cliniques ne précisent pas les valeurs normales de la fixation thyroïdienne, or des variations nettes peuvent être enregistrées en particulier selon les régions géographiques.

Nous donnons ici les valeurs moyennes enregistrées au Laboratoire des Isotopes du C. H. U. de Nancy entre 1956 et 1961, établies à partir de 1 200 sujets.

Types de sujets	1 ^{re} heure	1 ^{er} jour	Fuite iodée en % du 1 ^{er} jour	
			entre le 1 ^{er} et le 3 ^e jour	après le 3 ^e jour
euthyroïdiens sans goitre	4 % (3 %)	31 % (8 %)	moins de 3 %/j (3 %)	conservation quasi totale
euthyroïdiens avec goitre	12 % (7 %)	40 % (14 %)	non calculable car souvent maximum tardif	conservation quasi totale

(d'après J. MARTIN, 1964)

(les chiffres entre parenthèses indiquent l'écart-type).

Il est possible de mesurer la quantité d'isotope extraite du plasma au cours du temps par la thyroïde, cette *clearance thyroïdienne* peut être obtenue par deux mesures successives des radio-activités plasmatique et thyroïdienne. De nombreux facteurs interviennent dans cette détermination et lui enlèvent par conséquent une certaine valeur sur le plan théorique. C'est pourquoi une deuxième technique de fixation est actuellement proposée.

b) *Méthode de fixation après injection d'iode par voie intra-veineuse et mesure de l'activité cervicale initiale*

Nous résumerons brièvement cette technique à laquelle nous ferons appel lors de l'étude de nos cas personnels. Nous renvoyons le lecteur à une récente publication de J. MARTIN (1965) pour une étude plus détaillée de cette technique.

Cette épreuve est réalisée par l'injection strictement intra-veineuse d'une dose standard de 50 microcuries de ¹³¹I-Na. Les mesures de la radio-activité cervicale sont enregistrées pendant environ 20 minutes. L'axe du collimateur est placé à 1 cm au-dessous de l'échancrure du cartilage thyroïdien, la distance cou-cristal est de 30 cm, les dimensions du collimateur sont :

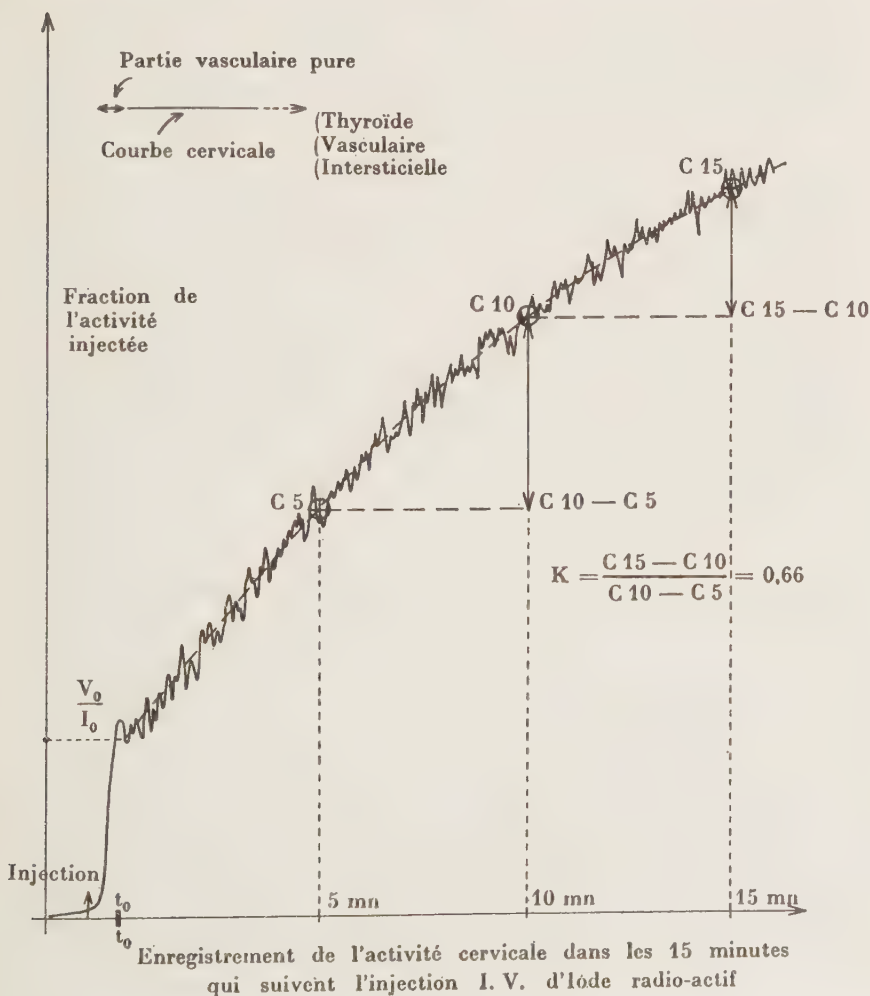
diamètre supérieur : 2,5 cm
diamètre inférieur : 5,5 cm
hauteur : 9 cm

Cette mesure est complétée par celle de la radio-activité urinaire, ou lorsque la miction est impossible, par la radio-activité sus-pubienne.

La quantité d'iode effectivement injectée est mesurée après soustraction de la radio-activité résiduelle (seringue, coton). La courbe est obtenue à l'aide d'un enregistreur dont on choisit une constante de temps assez rapide (0,5 à 5 secondes), ce qui fournit un enregistrement fluctuant autour d'une activité moyenne.

On obtient ainsi deux segments nettement différents :

— *partie initiale* constituée par une augmentation rapide de la radio-activité cervicale se stabilisant sous forme d'un plateau très bref (2 à 10 secondes). La valeur V_0 de ce plateau est fonction de la vascularisation cervicale et thyroïdienne, elle s'exprime en pourcentage par rapport à la dose injectée I_0 . Aucune valeur ne peut



être comparée à priori entre plusieurs laboratoires, car V_0/I_0 dépend totalement de la collimation utilisée. La valeur établie par le laboratoire des Isotopes de Nancy (Pr BURG) est de :

$$3,5 \% \pm 0,7 \%$$

— la courbe secondaire se traduit par une augmentation plus ou moins importante de la radio-activité qui correspond à un ensemble complexe de plusieurs phénomènes : fixation thyroïdienne, coefficient de diffusion interstitielle, coefficient d'épuration iodée rénale. On retient de cet ensemble le premier facteur, désigné par « a ».

« a » correspond à la Capacité d'extraction plasmatique de la thyroïde, sa valeur est estimée à :

$$0,7 \text{ à } 1,7 \% \text{ par minute}$$

Dans les mesures que nous rapporterons dans les chapitres suivants, cette étude de l'activité initiale a été complétée par une mesure standard de la radio-activité thyroïdienne à la 1^{re}, la 4^e, la 24^e heure, ainsi que pendant les jours suivants.

L'injection intra-veineuse fournit des chiffres légèrement supérieurs aux valeurs fournies précédemment par la technique orale.

c) Mesure de la radio-activité urinaire

Elle a été proposée comme test d'activité thyroïdienne, en partant du principe que le rein était le seul organe véritablement compétitif pour la concentration thyroïdienne de l'iode.

On recueille les urines des 24 ou des 48 premières heures qui suivent l'administration d'iode radio-actif. Normalement 50 à 75 % de l'iode injecté est retrouvé dans les premières 48 heures.

Ce test n'est jamais utilisé seul, et se trouve pratiquement abandonné en clinique courante. Cependant, il conserve un certain intérêt et nous y ferons allusion par la suite, car les variations de la clearance urinaire de I^* ont été évoquées à l'occasion du mécanisme d'action de certaines drogues.

2. Étude des relations hypophyso-thyroïdiennes à l'aide de la courbe de fixation

Nous rappellerons simplement les deux tests classiques :

- stimulation par la TSH;
- freinage par triiodothyronine.

a) Stimulation à la TSH :

Ce test est utilisé habituellement en clinique pour différencier un myxœdème primitif d'une hypothyroïdie d'origine hypophysaire, ou encore pour réactiver le tissu thyroïdien entourant un adénome toxique.

Dans les chapitres suivants, la TSH est utilisée parfois pour tenter de préciser le mode d'action d'une drogue. En effet, les modi-

fications thyroïdiennes induites par un médicament peuvent se produire par une action directe sur la thyroïde ou encore de façon indirecte par l'intermédiaire de l'hypophyse. Le test à la TSH permet de préciser cette action : inhibition de la libération hypophysaire de thyroïdostimuline (dans ce cas, la modification thyroïdienne est corrigée par la TSH exogène), intervention directe sur la thyroïde ou insensibilité de cette dernière à la TSH exogène (il ne se produit dans ce cas aucune modification de la fixation après le test).

La réalisation pratique du test à la TSH comporte de très grandes variantes : on injecte en général 10 USP par jour pendant un temps variable (le plus souvent 3 jours, parfois 5 et même 10 jours). Il semble bien qu'une dose unique de 10 USP suffise pour augmenter la fixation thyroïdienne de 50 à 60 %.

b) *Freinage à triiodothyronine* :

Le principe de ce freinage qui porte le nom de test de WERNER est trop connu pour que nous y insistions. L'administration de T_3 freine la sécrétion de TSH par le mécanisme du feed-back et il s'en suit une diminution de la fixation thyroïdienne qui doit être de 20 à 30 % pour que le test soit positif.

Dans le sujet que nous étudions, l'administration de T_3 est en général couplée à celle du médicament à tester. On apprécie la réponse de la fixation thyroïdienne à l'association médicamenteuse en la comparant à l'effet de la triiodothyronine seule. Il est ainsi possible de déceler un antagonisme entre la drogue et l'hormone thyroïdienne.

Du point de vue expérimental, nous rencontrerons également une variante sous la forme suivante : on administre à un animal un antithyroïdien de synthèse, celui-ci entraîne une réaction goitrigène. Cette dernière sera inhibée par la T_3 par blocage hypophysaire, et lorsque l'on administre en plus un médicament quelconque antagoniste de T_3 , la réaction goitrigène réapparaîtra.

3. Étude biochimique de la glande thyroïde

Cette étude est réalisée à partir d'une extraction du tissu thyroïdien des produits marqués à l' I^{131} (iode injecté avant le prélèvement du matériel tissulaire).

Il est ensuite possible d'étudier la thyroglobuline, la composition en acides aminés iodés.

L'étude de la thyroglobuline est très intéressante mais n'a pas encore retenu l'attention des chercheurs en ce qui concerne l'action des médicaments. Le principe de cette étude consiste à précipiter la thyroglobuline à l'aide de sulfate d'ammonium par exemple; cette précipitation a lieu pour une concentration précise (45 %) lorsque la protéine iodée est normale, ceci n'a plus lieu lorsqu'elle est anormale. Cette méthode est habituellement désignée sous le terme de « courbe de relargage ».

Par l'électrophorèse, on peut également séparer la thyroglobuline d'autres protéines iodées éventuellement présentes.

La composition en acides aminés est obtenue après libération protéique de ces acides par hydrolyse enzymatique (pancréatine) et séparation des différents composés par chromatographie. Par cette technique, il est possible de constater une quantité anormale d'un acide aminé particulier. On peut donc espérer en déduire des conclusions pathogéniques sur l'inhibition enzymatique induite par un médicament quelconque.

Il est néanmoins capital de faire remarquer que de grandes précautions doivent être observées dans le protocole expérimental d'une telle étude. Il ne faut pas oublier qu'après l'injection d'iodure radio-actif, celui-ci se trouvera quantitativement incorporé dans un acide aminé différent selon le moment. Le facteur temps est donc essentiel, et seules des publications faisant appel à un protocole strictement identique peuvent être comparées.

Recherches enzymatiques : Nous avons vu au chapitre précédent les nombreuses inconnues qui persistent au sujet des systèmes enzymatiques de la glande thyroïde. Il nous est impossible de détailler ici les protocoles expérimentaux qui prétendent étudier l'activité enzymatique thyroïdienne. Nous signalerons simplement deux tests classiques utilisés en clinique humaine :

— *le test au thiocyanate* (ou au perchlorate) : dans certaines circonstances pathologiques, l'oxydation de l'iodure ne se produit pas, I^- se trouve donc accumulé par la thyroïde sans entrer dans la chaîne de synthèse hormonale. L'administration de 1 g de thiocyanate de potassium, ou de 400 mg de perchlorate de potassium entraîne un déplacement de l'iodure qui est libéré par la thyroïde. Cette décharge iodée, traduite par une baisse rapide de la radio-activité thyroïdienne, est habituellement recherchée au cours d'un myxœdème congénital. Nous y ferons allusion à l'occasion de certaines drogues qui semblent entraîner une perturbation enzymatique au niveau du système iodo- peroxydase-tyrosine-iodinase ;

— *le test à la DIT** a pour but de mettre en évidence un trouble situé au niveau de la déshalogénéation. Lorsque l'on injecte à un individu normal de la DIT*, un catabolisme rapide libère l'iode sous forme d'iodure qui est alors éliminé par les urines.

Lorsqu'il existe un trouble enzymatique, la radio-activité urinaire est constituée en grande partie par la DIT*.

4. Étude des composés sériques

a) *PBI radio-actif*

Son dosage consiste à mesurer la radio-activité de la fraction protéique plasmatique précipitée par l'acide trichloracétique ou l'hydroxyde de zinc. Le PBI^{131} est en général exprimé sous forme

d'indice hormonal, terme cependant critiquable puisque l'on peut avoir dans le précipité protéique des composés non hormonaux. Il s'agit de la quantité de PBI^{131} par litre de plasma présent à la 24^e heure ou à la 48^e heure rapportée à la dose totale injectée, les chiffres normaux varient grandement selon les auteurs.

On peut également apprécier le *taux de conversion* qui est le rapport PBI^{131} sur I^{131} total du plasma $\times 100$, en général sa valeur normale se trouve comprise entre 10 et 40 %.

b) *Le BEI radio-actif*

Les mêmes critiques que celles qui se rapportent au dosage du PBI^{127} peuvent être bien entendu formulées, c'est pourquoi il est également possible d'apprécier le BEI^{131} . Celui-ci représente au moins 80 % du PBI^{131} chez le sujet normal.

c) *Les méthodes chromatographiques*

Elles sont d'un apport considérable pour identifier la nature des composés sécrétés par la thyroïde dans le sang. La radio-activité plasmatique doit être suffisamment importante et il est nécessaire d'administrer une dose d'iode comprise entre 100 et 300 microcuries. La chromatographie peut être réalisée sur papier ou sur colonne, les solvants étant habituellement les associations butanol-dioxane-ammoniaque 2M ou encore butanol-acide acétique 2M. Cette méthode est surtout intéressante sur le plan qualitatif, elle ne peut avoir de prétention quantitative.

d) *Séparation sur Sephadex*

La méthode de séparation des molécules de taille différente par un dextran modifié (Sephadex) a reçu d'innombrables applications depuis ces dernières années. Il s'agit d'un réseau de chaînes de polysaccharides dont l'hydrophilie entraîne un gonflement important dans l'eau ou les solvants électrolytiques. On obtient ainsi un gel, préparé sous forme d'une colonne de volume variable susceptible de réaliser une séparation moléculaire par le principe suivant :

Les grains du gel possèdent des pores dont la grosseur est fonction du degré de réticulation du réseau. Les molécules, dont la dimension sera supérieure aux pores, ne pourront pas pénétrer dans les grains vont diffuser assez rapidement entre les grains de la colonne et seront entraînées avec l'éluant. Les molécules plus petites vont au contraire pénétrer par les pores et leur diffusion au travers de la colonne sera ralentie par leur passage à l'intérieur des grains. On aura donc finalement séparé les molécules de taille différente.

Ceci explique le terme de « substance-tamis » qui est appliqué au gel Sephadex.

Cette technique a été proposée par LISSITZKY, BISMUTH et ROLLAND (1962) pour séparer les composés sériques élaborés par la

thyroïde à l'aide de Sephadex G 25. Elle permet d'utiliser 2 à 5 ml de plasma, il s'agit donc d'une méthode *quantitative*; la filtration permet d'éluer successivement $[T_4^* \cdot TBP, ^{131}I^-]$ et éventuellement MIT* et DIT* en vagues très nettement séparées les unes des autres, l'éluant est le tampon Tris-HCl 0,05 M de pH physiologique 7,4.

La T_4 libre reste « accrochée » après la colonne et l'on peut la récupérer par l'amylool ammoniacal (tert. amylool saturé de NH_4OH 2N). Il s'agit d'une méthode complète permettant d'apprécier TBP- T_4 , T_4 libre, les iodures et certains composés anormaux. La valeur de cette technique s'est trouvée confirmée par de nombreuses autres publications (JACOBSON et WIDSTROM, 1962; HARDY et MANSFORD, 1962; SHAPIRO et RABINOWITZ, 1962; STUMPF et GAUL, 1963; MOUGEY et MASON, 1963).

Elle permet une étude des composés marqués après absorption d' ^{131}I Na sans aucune adjonction supplémentaire *in vitro*. Nous avons donc pensé l'utiliser pour étudier le retentissement de certaines drogues sur la fonction thyroïdienne. Malheureusement, la dose traceuse nécessaire pour apprécier valablement T_4 libre est de l'ordre de plusieurs millicuries. LISSITZKY obtient par exemple une radio-activité d'environ 200 cps/mn pour une dose de 5 millicuries et un prélèvement de 3 ml de sang; nous avons réalisé des fractionnements après administration de 200 microcuries, ce qui devait donc nous donner environ 6 cps/mn. Or cette faible radio-activité se retrouve dans les deux premiers tubes contenant l'amylool; dans ces conditions, sa mise en évidence est impossible car elle se confond avec le mouvement propre de l'appareil de mesure. Des conclusions identiques furent d'ailleurs formulées par ROZENTHAL et collaborateurs (1964) qui ne retrouvent pas de T_4 libre mesurable après passage de l'amylool-ammoniacal.

e) Méthode de Blanquet et Meyniel

Elle fait appel aux résines échangeuses d'ions Dowex, dont la composition consiste en polystyrène auquel sont fixées des molécules de divinylbenzène.

Deux types de résines sont utilisées Dowex 50 $\times$ 2 (sous forme H^+) et Dowex 1 $\times$ 2 (sous forme Cl^-) dont la grosseur des grains est de 200-400 mesh (unité habituellement utilisée et pouvant se convertir en millimètres ou microns). La première retient l'iode hormonal, mais laisse passer l'iode protéique non hormonal, et l'iodure; la seconde (Dowex 1) retient uniquement l'iodure.

Le principe de la méthode consiste donc à faire débiter une résine dans l'autre ce qui permet ainsi d'isoler trois fractions :

f_1 correspondant à $^{131}I^-$ (reste sur Dowex 1 après élution par $ClNa$ 9/1000);

f_3 correspondant aux composés hormonaux (reste sur Dowex 50);

f_2 correspondant à une fraction iodée non hormonale dont la nature exacte n'est pas bien définie.

Du point de vue pratique, les résines sont montées dans des seringues de 5 ml remplies jusqu'à 3 ml; on pratique une élution à l'aide de CINa 9/1 000 après avoir introduit en haut de la colonne supérieure 2 ml de plasma. Après une élution d'environ 40 ml (les auteurs de la méthode préconisent cette quantité pour avoir la certitude d'une séparation complète), on compte au cristal creux les seringues après les avoir retournées dans un tube à compter (les seringues sont retournées car la fraction retenue se trouve dans la partie supérieure de la résine).

Cette méthode permet des mesures *quantitatives* de I^- et de l'iode hormonal, la fraction éluee peut être également comptée ou plus simplement déduite par différence entre la radio-activité plasmatique totale et la somme de la radio-activité des deux seringues.

Les valeurs trouvées par cette méthode sont les suivantes (BLANQUET et MEYNIEL) :

État thyroïdien		6 ^e heure	1 ^{er} jour	2 ^e jour
Euthyroïdie	Fixation thyroïdienne	30 %	42 %	43 %
	F ¹ (Dowex 1) Iodures	88 % (1)	60 %	41 %
	F ² (Eluat)	6 %	12 %	12 %
	F ³ (Dowex 50) Hormones	6 %	28 %	47 %
Hypothyroïdie	Fixation thyroïdienne	13 %	22 %	23 %
	F ¹	91 %	84 %	65 %
	F ²	6 %	5 %	7 %
	F ³	3 %	11 %	28 %
Hyperthyroïdie	Fixation thyroïdienne	54 %	54 %	50 %
	F ¹	61 %	28 %	28 %
	F ²	10 %	14 %	14 %
	F ³	29 %	58 %	58 %
1. Résultats donnés en pourcentage de la radio-activité plasmatique totale.				

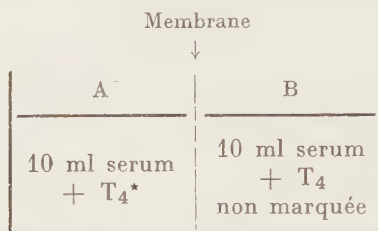
Il s'agit d'une méthode relativement facile, qui permet une mesure quantitative avec les appareils de comptage usuels, et en utilisant une dose traceuse comprise entre 100 et 300 microcuries.

Une méthode dérivée a été récemment proposée par PEYRIN et BERGER (1965) pour séparer l'iodure 127, l'iode 127 organique hormonal et non hormonal en utilisant seulement Dowex 50 $\times$ 4. Ces auteurs trouvent des valeurs moyennes du PBI 127 à 5,5 gamma/100 ml, de l'iode organique non hormonal à 1,2 gamma/100 ml et hormonal à 4,3 gamma/100 ml.

5. Étude du transport plasmatique des hormones thyroïdiennes

Il s'agit d'un des points les plus étudiés au cours de ces dernières années. Plusieurs techniques sont proposées dont la filtration sur gel Sephadex G 25 sur laquelle nous ne reviendrons pas, elle ne permet pas de différencier les protéines vectrices entre elles, cette critique est d'ailleurs valable pour certains autres procédés habituellement utilisés.

— *La technique de dialyse* à travers une membrane de cellophane a été utilisée en particulier par CHRISTENSEN (1959, 1960) pour étudier l'action du PAS et du salicylate de sodium. Elle est basée sur le principe que seule la T_4 libre peut traverser la membrane, sa réalisation fait appel à un système à deux compartiments séparés par cette membrane.



Quand on ajoute en A une médication à tester, si celle-ci diminue les liaisons TBP- T_4^* , on retrouve une certaine radio-activité due au passage de T_4^* libérée dans le compartiment B.

À côté de cette technique, il est également possible de faire une mesure directe de T_4 libre du sérum en utilisant en B un liquide de dialysat dans lequel on identifiera T_4 par chromatographie uni- ou bidimensionnelle (STERLING et HEGEDUS, 1962).

— *Mesure du degré de saturation des protéines vectrices — le test de Hamolsky et ses variantes :*

On fait incuber du sérum avec de la T_3^* ; en fonction de ses possibilités TBP va fixer une certaine quantité de triiodothyronine marquée et l'on appréciera la T_3^* non fixée restante de différentes façons :

— soit par l'utilisation de globules rouges qui fixeront la T_3^* libre (test de HAMOLSKY proprement dit);

— soit en retenant T_3^* libre par une résine (STERLING et TABACHNIK, 1961) ou le gel Sephadex, ce qui a l'avantage de supprimer des causes d'erreur dues aux variations de l'hématocrite. Il est nécessaire de souligner que ce test, appliqué aux perturbations des protéines vectrices par certaines drogues, peut amener à des conclusions erronées pour des produits qui modifieraient la liaison TBPA- T_4 seule; nous savons en effet que TBPA ne présente pas d'affinité pour T_3 . Il s'agit d'autre part d'une méthode *in vitro* qui élimine donc les modifications induites *in vivo* par des médications particulières.

Il est d'ailleurs possible de remplacer T_3^* par T_4^* comme l'ont récemment proposé NAKAJIMA et collaborateurs (1966).

Les méthodes précédentes ne permettent pas de différencier les protéines vectrices entre elles, ceci n'est plus le cas par les procédés que nous allons étudier à présent.

— *Mesure de la capacité de fixation de la TBG*

Si l'on met en contact du sérum avec T_4^* , il se produira une fixation préférentielle sur TBG. En saturant TBG par des doses croissantes de T_4 stable, on aura une saturation de ce site, puis secondairement T_4 ira se lier avec les autres protéines.

On mettra en évidence ces variations par une électrophorèse sur papier.

Cette technique nous amène à parler des *procédés électrophorétiques* qui sont à l'origine de la mise en évidence des différentes fractions protéiques vectrices des hormones thyroïdiennes. Il s'agit d'une technique éprouvée, mais qui peut conduire à de nombreuses erreurs qui ont été minutieusement reprises par INGBAR (1963) et au travail duquel nous avons déjà fait allusion dans le chapitre précédent. Rappelons que le véronal, tampon habituellement utilisé, peut modifier la répartition des protéines; par contre le TRIS se révèle sans influence. L'électrophorèse sur papier filtre conduit parfois à des résultats différents de celle sur gel d'amidon; INGBAR a montré que le papier filtre pouvait entrer en compétition avec TBPA vis-à-vis de T_4 . Le pH et la température sont également d'importants facteurs à prendre en considération.

Enfin, l'électrophorèse est une technique d'un intérêt certain, mais limité, puisqu'il ne peut être question d'en faire une méthode quantitative en utilisant la radio-activité plasmatique d'un sujet ayant reçu une dose traceuse.

Une séparation quantitative des différentes protéines aurait pu être envisagée par l'utilisation de gel Sephadex G 200. Malheureusement, cette préparation fournit des vagues complexes, comprenant un mélange d'albumine et de globulines (FLODIN et KILLANDER, 1962) qu'il faudrait séparer ensuite par un passage sur échangeur d'ion (GELOTTE et collaborateurs, 1962).

6. Mesure de l'utilisation périphérique de l'hormone marquée

Elle est basée sur la mesure de la décroissance plasmatique dans les jours qui suivent l'injection intra-veineuse d'une quantité connue de T_4 - I^{131} . Cette décroissance suit une loi exponentielle après un temps préalable correspondant à l'homogénéisation de T_4^* dans l'« espace T_4 »; la fraction exponentielle correspondra à une droite dans une représentation semilogarithmique. Cette méthode permet de calculer la valeur de l'espace T_4 et la demi-vie biologique de la thyroxine, cette dernière est comprise entre 5 et 7 jours.

La demi-vie de T_3^* est plus courte et se situe normalement entre 3 et 5 jours.

Il est également possible d'apprécier, grâce à cette méthode (et en connaissant le taux du PBI), la consommation quotidienne de T_4 , qui est normalement comprise entre 40 et 100 gamma.

IV — ANTICORPS ANTITHYROÏDIENS

Ils trouvent très souvent leur place dans l'étude d'un tel chapitre, nous les citerons ici pour mémoire sans insister plus à leur sujet. Nous n'aurons jamais à y faire allusion dans les chapitres suivants, car nous n'avons pas relevé d'études mentionnant l'apparition d'anticorps antithyroïdiens au cours de troubles thyroïdiens iatrogènes. Ce point mériterait d'être envisagé dans l'avenir, encore que la signification de ces anticorps soit bien incertaine.

V — HISTOLOGIE

Il n'est pas question de rappeler ici l'histologie thyroïdienne, nous avons inclu ce paragraphe uniquement en raison des nombreuses expériences animales auxquelles nous ferons allusion, et qui utilisent comme test les modifications macro- ou microscopiques de la thyroïde.

Ces expériences portent sur les variations de poids ou de volume des thyroïdes, ainsi que sur l'aspect histologique de l'épithélium (normalement constitué d'une seule rangée de cellules cubiques), du diamètre des follicules, de l'aspect de la colloïde. Les modifications de ces différents paramètres conduisent à des aspects de glande hyperactive ou au repos.

Bien entendu, il s'agit d'un procédé d'étude assez grossier, ne pouvant préjuger des modifications biochimiques profondes induites par certaines médications.

Telles sont résumées les différentes méthodes d'exploration auxquelles nous ferons allusion dans les chapitres qui vont suivre, cet exposé est incomplet car il est impossible de citer toutes les épreuves qui ont été proposées pour l'étude du fonctionnement thyroïdien.

CHAPITRE III

RAPPEL DE L'ACTION DES MÉDICAMENTS UTILISÉS DANS L'HYPERTHYROIDIE

Par définition, ces médications sortent du cadre de notre étude, mais il est indispensable d'en faire un rapide rappel. Celui-ci est nécessaire pour la compréhension de notre sujet, en raison de la similitude de structure de certains composés que nous aurons à envisager. On trouvera une étude détaillée des médications antithyroïdiennes dans les traités classiques consacrés à la glande thyroïde.

Nous aurons à envisager successivement :

- l'iode stable;
- certains anions monovalents;
- les antithyroïdiens de synthèse;
- la réserpine et la guanéthidine;
- la parahydroxypropioiphénone.

I — L'IODE STABLE

Son utilisation est déjà ancienne et il est classique de considérer qu'elle remonte à PLUMMER (1923); en fait, cet auteur a réintroduit cette thérapeutique qui avait été abandonnée au cours de la deuxième moitié du XIX^e siècle. Son mode d'action reste mal défini puisque de nombreux sujets reçoivent des quantités importantes d'iode pour des affections diverses (rhumatismales, pulmonaires) sans présenter de signes de dysthyroïdie.

Par ailleurs, l'administration massive d'iode, pendant un temps prolongé, à des rats ne produit jamais de goitre.

Les effets thyroïdiens de l'administration de fortes doses d'iodure se traduisent par une inhibition de l'organification iodée chez le rat (WOLFF et CHAIKOFF, 1948) et chez l'homme (STANLEY, 1949), et par une accumulation d'iodure non organifié dans la glande. Il s'en

suit finalement une saturation et un véritable refus de la glande vis-à-vis de l'administration ultérieure d'iode.

Une notion classique demeure inexpiquée : il s'agit de la nette différence de comportement entre une thyroïde de sujet normal et d'hyperthyroïdien. Cette dernière est extrêmement sensible à l'iode et voit sa captation totalement bloquée par des doses de l'ordre de 5 gamma/100 ml de plasma, alors qu'il faut une concentration d'environ 20 gamma/100 ml pour obtenir le même effet, dans le cas de la glande normale.

Cette hypersensibilité explique la remarquable efficacité des faibles doses d'iode de potassium dans l'hyperthyroïdie; on peut estimer que 6 mg d'iode suffisent à provoquer une action maximale (une goutte de solution de Lugol contient 8,3 mg d'iode), les doses utilisées habituellement sont donc très nettement excédentaires et probablement inutiles (FRIEND, 1960).

L'étude histologique d'une glande d'hyperthyroïdien ayant reçu de l'iode montre une diminution de l'épithélium et une augmentation du contenu colloïde. Cet aspect est donc celui d'une glande hypofonctionnelle et il n'est pas rare de voir l'histologiste répondre dans ce sens pour des hyperthyroïdiens opérés après une préparation iodée.

Le mode d'action exact de l'iode est encore inconnu et semble se produire à deux niveaux différents : central et périphérique.

— L'action centrale sur la libération ou la sécrétion de TSH peut être facilement mise en évidence par le fait que la diminution de la libération hormonale de la thyroïde est abolie par l'administration de TSH exogène.

— La preuve de l'action périphérique thyroïdienne directe est fournie par l'adénome toxique. Celui-ci échappe totalement au contrôle d'encéphalo-hypophysaire; or il réagit également au traitement par l'iode. Mais dans ce dernier cas, il est fréquent de constater une amélioration beaucoup moins nette que dans le cas de maladie de Basedow, ce qui est un argument en faveur d'une action mixte d'encéphalo-hypophysaire et thyroïdienne de l'iode.

A côté de cette action souhaitée de l'iode sur la fonction thyroïdienne, le clinicien peut éprouver parfois certaines difficultés d'exploration ou même thérapeutiques (lorsque l'on souhaiterait utiliser l'iode 131) à la suite de l'administration malencontreuse de composés iodés. Cette question a été reprise récemment par GUINET, MORNEX, TOURNIAIRE et FRANCHET (1964) à propos des modifications apportées à la courbe de fixation après administration de produits de contraste iodés.

Ces auteurs rappellent qu'il est nécessaire de bien différencier deux groupes de produits de contraste :

— les huiles iodées, Lipiodol principalement, avec lesquels l'élimination de l'iode ainsi apporté est extrêmement lente. Cependant, une remarque très importante sur le plan pratique doit être faite à

propos de certains examens lipiodolés comme l'hystérogaphie et la radiologie cholédocienne peropératoire; dans ces cas, il semble bien que l'incidence sur la fixation thyroïdienne soit assez faible et ces examens ne doivent pas faire refuser systématiquement une épreuve de fixation chez un malade pour lequel celle-ci se trouverait justifiée;

— les produits iodés hydrosolubles à excrétion rénale et hépatobiliaire. Cette excrétion est assez rapide et l'action sur la captation thyroïdienne est très éphémère en ce qui concerne les produits utilisés pour l'urographie intra-veineuse et l'opacification orale des voies biliaires.

Il semble finalement qu'il est logique de pratiquer l'épreuve de fixation lorsque celle-ci se trouve indiquée (sauf si le sujet a reçu du lipiodol); si la saturation thyroïdienne existe, un délai de 2 mois semble largement suffisant pour pratiquer une nouvelle épreuve, et pourra même être abaissé nettement s'il existe un hyperfonctionnement thyroïdien. Dans ce cas, le turn-over de l'iode étant très élevé, la saturation disparaît vite et l'examen isotopique peut être réalisé rapidement. Le comportement de la thyroïde vis-à-vis de l'iode 131 après produit de contraste peut même être un reflet du fonctionnement thyroïdien, un « déblocage » rapide étant en faveur d'une glande hyperfonctionnelle.

Enfin, en application de ce que nous avons vu antérieurement, il sera toujours possible de hâter le déblocage par l'administration de TSH.

De nombreux composés utilisés en thérapeutique peuvent contenir de l'iode, sans que ceci soit évident à la lecture de leur dénomination commune, et bien entendu encore moins sous leur nom de spécialité. Une liste complète pourra être trouvée dans le relevé « Iodine Pharmaceuticals » publié par le Chilean Iodine Educational Bureau (Londres).

Dans certains cas, à vrai dire assez rares, une absorption prolongée d'iode a pu conduire à une hypothyroïdie avec goître.

L'apparition du goître peut être brutale, on retrouve à son niveau des signes d'hypervascularisation, et des phénomènes compressifs peuvent être observés.

Cette réaction thyroïdienne est rare, puisque GUINET en 1963, estime à une trentaine le nombre des cas publiés.

Dans de tels cas, il ne faut pas hésiter à pratiquer une épreuve de fixation, car (contre toute attente pour un sujet ayant absorbé de l'iode) elle peut se traduire par une courbe du type « hyperthyroïdien » (maximum précoce et élevé, angle de fuite marqué).

Cette courbe serait due à un trouble de l'hormonogénèse au niveau de l'organification iodée. Celle-ci serait inhibée (preuve fournie par un test au SCN^- positif), mais la capacité de concentration intrathyroïdienne serait conservée (MORNEX et coll., 1960; SAVOIE et coll., 1962).

II — ANIONS MONOVALENTS

Parmi un assez grand nombre d'anions, seuls le thiocyanate et le perchlorate sont utilisés en thérapeutique et pour la réalisation du test d'organification de l'iodure que nous avons envisagé au chapitre II.

Le thiocyanate possède une action goitrigène incontestable comme cela a pu être prouvé en thérapeutique chez les sujets soignés avec ce composé pour hypertension artérielle.

Il se produit une véritable compétition entre I^- et SCN^- vis-à-vis de la thyroïde et le dernier anion entraîne une inhibition de la captation du premier. Il provoque également une chasse de l'iodure déjà capté mais non encore organifié.

Cette compétition est d'ailleurs valable dans le sens inverse puisque le goitre au thiocyanate régresse par administration de fortes doses d'iodure.

On a longtemps cru que SCN^- n'était pas métabolisé par les cellules thyroïdiennes, en fait ceci semble contredit par des études réalisées avec $^{35}SCN^-$ qui montre une dégradation en sulfate.

Il existe une grande similitude de comportement entre SCN^- et I^- de la part de l'organisme, c'est ainsi que l'administration de TSH entraîne une élévation de la concentration thyroïdienne du thiocyanate, et que les deux ions sont également concentrés par la glande salivaire (EDWARDS et coll., 1954).

Le mode d'action de cet anion au niveau de la cellule semble se situer au niveau du système enzymatique iodo-peroxydase-tyrosine-iodinase. Une intervention sur le métabolisme énergétique peut être également invoquée, comme semblent le prouver les études sur coupes de thyroïde de KANAYA (1959) qui a observé un effet de découplage des processus de phosphorylation oxydative.

Nous terminerons ce paragraphe en signalant que l'on peut rapprocher du thiocyanate l'effet antithyroïdien du nitroprussiate de sodium. Ce composé est rarement utilisé, il s'agit d'un puissant hypotenseur, qui se dégrade en SCN^- et dont l'action antithyroïdienne est due probablement au thiocyanate (NOUROK et coll., 1964).

Le perchlorate possède une puissante action antithyroïdienne qui en fait une médication, certes peu utilisée, mais citée classiquement dans le traitement de l'hyperthyroïdie. Il exerce la même action que le thiocyanate sur le processus de concentration des iodures par la thyroïde, mais cet effet est beaucoup plus puissant (environ dix fois supérieur).

Comme pour le thiocyanate, l'administration de TSH augmente sa concentration intra-thyroïdienne.

Son mode d'action est néanmoins certainement différent, car il ne semble pas subir de dégradation métabolique puisqu'il est retrouvé sous sa forme primitive dans les urines.

L'explication habituellement retenue a été fournie par ANBAR, GUTTMANN et LEWITUS (1959) qui pensent qu'un certain nombre d'anions dont ClO_4^- ont une grande similitude avec l'iodure : même charge négative, volume ionique très voisin (approximativement $4 \times 10^{-23} \text{ cm}^3$).

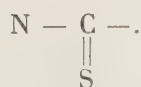
Les anions autres que ClO_4^- sont les monofluorosulfonate, difluorophosphate, fluoroborate.

D'autres anions sont encore capables d'inhiber la fixation thyroïdienne des iodures, ou de décharger ceux qui ne sont pas organifiés, il s'agit des : chlorate, hypochlorite, periodate, iodate, biiodate et nitrate.

Nous ajouterons également dans cette liste les anions Cl^- , Br^- et F^- . Ils posséderaient une très faible action antithyroïdienne *in vitro*, mais seraient sans action *in vivo*. Bien que leur place ne soit pas justifiée dans ce chapitre, nous n'avons pas voulu isoler ces différents anions monovalents dans une rubrique spéciale en raison de la faible incidence qu'ils comportent sur le plan pratique.

III — LES ANTITHYROIDIENS DE SYNTHÈSE

Ces composés introduits dans le traitement de l'hyperthyroïdie par Astwood en 1943, ont en commun le groupement $\text{N} = \text{C} - \text{S}$ ou



Leur utilisation est diversement appréciée selon les auteurs, mais incontestablement leurs indications se sont trouvées nettement réduites durant ces dernières années; de récentes statistiques semblent indiquer qu'avec le recul de plusieurs années, le bénéfice tiré de leur emploi se trouve inférieur au quart des sujets traités.

Ils agissent à différents stades de l'hormonogénèse et par doses croissantes nous aurons une inhibition qui atteindra successivement :

- la formation de T_3 et T_4 ;
- l'iodation de MIT;
- l'iodation de la tyrosine.

Il semble d'ailleurs que cette action à différents stades de l'hormonogénèse thyroïdienne soit un phénomène beaucoup plus général, et il est probable que ceci est valable pour de nombreux autres composés agissant sur la thyroïde.

L'action sur la formation de T_4 est devenue classique depuis les travaux de FRANKLIN, CHAIKOFF et LERNER (1944). Depuis ces publications, d'autres études nombreuses sont venues infirmer ou affirmer cette hypothèse en fonction du composé utilisé. En fait, il semble que les discordances soient dues aux différences de concentrations employées

d'une part, et à la variabilité des protocoles expérimentaux d'autre part.

L'iodation de la MIT semble être l'étape inhibée au degré suivant, ce fait est bien acquis et a été confirmé par de nombreux auteurs. LINO, YAMADA et GREER (1961) l'ont particulièrement bien mis en évidence : par des doses croissantes de propylthiouracile (PTU), ces auteurs obtiennent d'abord une diminution de la formation de thyronines, puis ensuite seulement une diminution de DIT, avec augmentation du rapport MIT sur DIT. Il semble que cet effet soit dû directement au PTU et ne fasse intervenir aucun autre facteur (SLINGERLAND et coll., 1959).

La troisième étape, inhibition de l'organification de l'iode, est beaucoup plus difficilement obtenue. Ainsi, l'hyperthyroïdien recevant un antithyroïdien de synthèse à dose suffisamment importante pour conduire à la disparition des signes cliniques, peut présenter un test au thiocyanate négatif avec fixation élevée, l'iode n'est donc pas accumulé sous forme non organique (RICHARDS et INGBAR, 1959).

La conséquence habituelle de cette inhibition à des niveaux variés de l'hormonogénèse est une réaction hypophysaire avec apparition histologique de cellules dites de « thyroïdectomie ». Ceci explique également la grande fréquence des goîtres aux antithyroïdiens, et l'utilisation de ces médicaments pour étudier l'effet d'inhibition hypophysaire d'un composé donné, ou encore l'action antagoniste de l'hormone thyroïdienne.

Dans le premier cas, on provoque un goitre dans un lot d'animaux recevant du propylthiouracile par exemple; si avec un médicament donné ajouté à l'antithyroïdien, il ne se produit plus de goitre, on peut conclure à l'effet du produit en question sur la TSH.

Pour juger de l'effet antagoniste entre un produit et l'hormone thyroïdienne, le protocole expérimental est le suivant : la goitrigénèse, déclenchée par un antithyroïdien de synthèse, est inhibée par l'administration de thyroxine ou de triiodothyronine; si la goitrigénèse se produit lorsque l'on ajoute en plus un médicament quelconque, on peut estimer que celui-ci s'est opposé à l'action de l'hormone et se comporte donc comme un antagoniste de celle-ci sur le plan métabolique.

Signalons que le *réflexogramme achilléen* est allongé par les antithyroïdiens de synthèse, d'une part en raison de la réduction hormonale qu'ils entraînent et pour certains par une action musculaire directe (M. L. Duc).

IV — LA RÉSERPINE ET LA GUANÉTHIDINE

La réserpine est largement utilisée, en France du moins, dans le traitement de l'hyperthyroïdie. Son mécanisme d'action semble assez complexe, et se situe à des niveaux variés :

— *action centrale* incontestable : entraînant une sédation des manifestations neuro-psychiques de l'hyperthyroïdie (au même titre qu'elle améliore certains états psychiatriques purs), faisant régresser l'exophtalmie, inhibant la réaction goitrigène induite par le propylthiouracile. Cette action est certainement responsable des troubles de l'hormonogénèse décelés par MEYNIEL (1958);

— *action périphérique* par l'effet qu'elle possède d'entraîner une déplétion tissulaire en catécholamines. Les rapports entre l'hormone thyroïdienne et le métabolisme des catécholamines restent encore fort controversés, mais ils sont indiscutables comme le prouve l'extrême sensibilité de l'hyperthyroïdien à l'adrénaline.

La possibilité d'un antagonisme entre la thyroxine et la réserpine est encore fort discutée.

On estime habituellement qu'elle ne perturbe pas l'exploration thyroïdienne, n'entraînant aucune modification du PBI ou de l'épreuve de fixation à l'iode 131 (GOODMAN, FLORSHEIM et TEMPEREAU, 1955). Cette notion doit être admise avec certaines réserves, car la fixation thyroïdienne peut être diminuée par des doses répétées, comme le laisse d'ailleurs prévoir l'action sur la TSH entrevue précédemment.

L'introduction de la guanéthidine dans l'arsenal thérapeutique de l'hyperthyroïdie est beaucoup plus récente puisqu'elle remonte à 1961. Son effet antithyroïdien se limite uniquement à son action sur les catécholamines, et elle ne semble pas posséder d'effet central. L'intérêt de cette médication réside dans son absence d'influence sur les paramètres de l'exploration thyroïdienne, à l'exception du métabolisme de base qui se trouve abaissé. LEE, BRONSKY et WALSTEIN (1962) ne remarquèrent, en effet, aucune variation significative du cholestérol total, du PBI et de la radio-activité thyroïdienne 24 heures après l'administration d'iode 131. L'action de la guanéthidine sur le *réflexogramme achilléen* demanderait à être précisée, car NUTTALL et DOE (1964) trouvent un résultat assez étonnant. Chez trois patients recevant 20 à 40 mg par jour, ils constatent un raccourcissement situant les valeurs trouvées dans la zone d'hyperthyroïdie.

V — LA PARAHYDROXYPROPIOPHÉNONE

Elle a été introduite dans le traitement de l'hyperthyroïdie pour lutter contre l'hypertonie diencéphalo-hypophysaire. Il s'agit d'une moitié symétrique du diéthylstilbestrol ne possédant aucune action œstrogénique.

En fait, cette action semble hypothétique, du moins en ce qui concerne l'effet sur la TSH. L'association de parahydroxypropio-phénone avec un antithyroïdien de synthèse (Frénantol composé), vantée comme un excellent traitement de l'hyperthyroïdie, se révèle

très discutable. C'est ce que prouve dans la pratique quotidienne l'aggravation ou l'apparition de goitres et d'exophtalmies après un tel traitement.

Cette impression est d'ailleurs appuyée par un certain nombre d'expériences animales dans lesquelles on observe des images histologiques hypophysaires et thyroïdiennes de stimulation fonctionnelle (SOULAIRAC, 1951; DESCLAUX, 1953; TALA, 1953; ARVAY, 1962).

Certains auteurs, comme DANOWSKI, n'hésitent pas à la considérer comme un goitrigène léger.

CHAPITRE IV

LES DÉRIVÉS DES THIOCARBAMIDES

Dans ce chapitre, nous trouverons les composés suivants :

- les barbituriques;
- les hydantoïnes soufrées, qui seront suivies des autres hydantoïnes;
- le promizole et la thiosemicarbazone.

LES BARBITURIQUES

Dérivés des thiocarbamides, les barbituriques ont retenu l'attention au sujet de leur éventuel effet antithyroïdien. Astrwood (1943) classait l'acide 2-thiobarbiturique immédiatement après le 2-thiouracile dans la liste des composés entraînant une réaction goitrigène chez le rat.

Ce problème est important à étudier, car les barbituriques sont fréquemment employés dans le cadre du traitement sédatif symptomatique de l'hyperthyroïdie. Dans certains cas, on peut être amené à prescrire des barbituriques avant de pouvoir réaliser un examen de la fonction thyroïdienne. Il importe donc de savoir si les résultats obtenus secondairement seront modifiés ou non par ce traitement. D'autre part, ils doivent être prescrits systématiquement dans le traitement de l'épilepsie; nous aurons à envisager l'effet des hydantoïnes sur la thyroïde; ici encore, il est nécessaire de savoir si les éventuelles modifications rencontrées sont bien dues à ces composés et non aux barbituriques.

Astrwood, reprenant l'étude de l'acide thiobarbiturique en 1945, précise que le composé à action antithyroïdienne est en fait un de ses dérivés, le *thiobarbital*. Ce dernier possède même une action plus marquée que le thiouracile lorsqu'il est administré au rat à doses faibles; à doses élevées, leur activité comparative est inversée.

Des études poursuivies chez le rat ont montré que cette action antithyroïdienne se traduisait par des modifications de la cinétique de l'iode thyroïdien. Le *prominal* (acide N-méthyl-phényl-éthyl-barbiturique) entraîne une élévation des chiffres de fixation par

rapport aux animaux témoins, et SCHWARTZ (1955) observe également une élévation du PBI¹³¹ et un test au thiocyanate négatif. L'hypophyse ne semble pas nécessaire pour obtenir de tels résultats : le barbital et le phénobarbital produisent les mêmes effets (SCHWARTZ, DER KINDEREN, 1955).

Une action directe des barbituriques sur la thyroïde peut donc être évoquée; cette hypothèse est également renforcée par les études réalisées par WASE et FOSTER (1956).

Il faut néanmoins reconnaître que les variations de la fixation thyroïdienne ne sont pas toujours très cohérentes, et WASE, REPPLINGER et FOSTER (1953) trouvent une hypofixation à l'aide du thiopental.

Nous avons déjà signalé l'action découverte, *in vitro* du Véronal (ou barbital) sur les liaisons protéiques. Rappelons que ce composé utilisé comme tampon d'électrophorèse déplace T₄ de TBPA et fait migrer la thyroxine avec TBG (INGBAR, 1963). Ce processus est dû à une liaison du barbiturique avec la protéine plasmatique; cette liaison se produit également avec le thiopental et le phénobarbital comme cela est démontré par BARLOW et collaborateurs (1962). Ces expériences réalisées chez l'animal *in vitro* ont le mérite d'attirer l'attention sur les barbituriques.

Mais cette action est-elle rencontrée au cours de leur utilisation clinique? Nous n'avons relevé aucun argument en faveur d'une telle hypothèse dans la littérature.

Au sujet de certaines médications tranquillisantes possédant une action centrale (méprobamate et bémactazine), FRIEDEL (1958) trouve une diminution des chiffres de la fixation thyroïdienne mesurés à la 24^e heure. Il s'agissait de sujets porteurs d'états dystoniques pseudo-basedowiens avec fixations un peu élevées. Il est important de retenir que cet effet ne s'est pas produit en cas d'hyperthyroïdie vraie.

Du fait du lieu d'action central des drogues précédentes, on peut imaginer que les barbituriques sont susceptibles, de donner des résultats comparables. Il est donc légitime de les utiliser sans craindre de fausser le bilan biologique d'une hyperthyroïdie vraie.

LES HYDANTOINES

Médications utilisées dans le traitement de l'épilepsie, les hydantoïnes sont très employées ce qui fait l'intérêt de la recherche des modifications thyroïdiennes dont elles sont responsables.

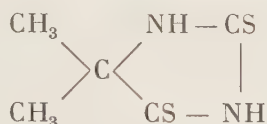
En fait, deux groupes de drogues doivent être nettement distinguées :

— les thiohydantoïnes, dont le rôle antithyroïdien est incontestable, mais qui sont actuellement abandonnées;

— les hydantoïnes non soufrées, seules médications utilisées à l'heure actuelle : diphénylhydantoïne (commercialisée sous le nom de Dihydan et de Solantyl en France, et de Dilantin aux États-Unis) et méthyl-3-phényl-éthyl-5-5-hydantoïne (commercialisée sous le nom de Sédantoïnal).

Nous rappellerons brièvement les manifestations thyroïdiennes entraînées par les thiohydantoïnes.

Celles-ci furent responsables de goitres avec signes cliniques et biologiques de myxœdème. Le composé le plus fréquemment utilisé était la diméthyl-dithiohydantoïne (nom commercial : Thio-medan).



Dans sa formule chimique, nous trouvons deux radicaux thio-amides — $\text{N} = \text{C} = \text{S}$ dont l'action antithyroïdienne est exploitée dans le thiouracile et ses dérivés.

En 1949, CHEYMOL et LAVEDAN attiraient l'attention sur cette activité, et BAUDOIN et THUILLIER (1949) rapportaient deux cas de myxœdème sur un groupe de 120 sujets traités pour comitialité (dans ces deux cas le métabolisme de base était à -33% et -42% de la normale).

Par la suite, un certain nombre d'observations furent rapportées, éliminant par leur fréquence la possibilité d'une simple coïncidence. Dans tous ces cas, le goitre avait un caractère vasculaire marqué, les signes cliniques d'hypothyroïdie étaient assez prononcés. Le métabolisme de base était abaissé et la fixation était le plus souvent du type « hyperthyroïdien » avec maximum élevé et angle de fuite parfois très marqué. Cet aspect, joint aux données histologiques, traduisait de toute évidence une stimulation diencéphalo-hypophysaire réactionnelle à l'altération de l'hormonogénèse (GUINET et BERGER, 1951; LINQUETTE, 1951; GERAUD, 1951; FLORIDO-MUNOZ, 1955).

Des altérations histologiques thyroïdiennes semblables aux cas humains furent retrouvées expérimentalement chez le rat (DELTOUR et HICO, 1948) et le cobaye (FLORIDO-MUNOZ, 1955).

KILPATRICK (1958) a fait une étude chez l'animal sur l'effet des thiohydantoïnes sur la fixation thyroïdienne de l'iode 131 . Il constate une diminution de celle-ci à la 4^e heure, alors qu'au contraire l'incorporation iodée est supérieure à celle des témoins aux 6^e, 8^e et 12^e heures.

Ce fait est intéressant à noter, car très souvent nous avons pris connaissance de travaux concluant à une diminution du pouvoir de captation thyroïdien par l'étude d'un seul chiffre.

Si l'auteur précédent s'était contenté du chiffre de la 4^e heure, il aurait pu être amené à formuler une conclusion erronée, il est donc nécessaire de reprendre minutieusement les publications expérimentales pour éviter de telles erreurs.

L'action antithyroïdienne des thiohydantoïnes est due à la présence du groupement $\text{=N} - \underset{\text{||}}{\underset{\text{S}}{\text{C}}} - \text{X}$, où X peut être un atome d'oxygène,

d'azote, de soufre ou de carbone; la formation cyclique thiohydantoïne est également nécessaire pour que s'exerce l'effet thyroïdien (CHEYMOL, CHABRIER et GAY, 1951 et 1952).

À côté d'une activité portant directement sur la thyroïde, HERSCHMANN et VAN MIDDLESWORTH (1962) ont signalé une inhibition de la désiodation de T_4 sous l'influence de la diphényl-dithiohydantoïne.

Le rôle antithyroïdien des thiohydantoïnes est incontestable, en est-il de même pour les *hydantoïnes non soufrées*?

Sur le plan clinique, nous n'avons relevé dans la littérature qu'un seul cas rapporté par CASSON, GUIDO et PETRILLI en 1962.

Ces auteurs reconnaissent que leur observation est unique, et depuis cette date, une revue générale de la littérature ne nous a pas permis d'y ajouter d'autre publication. Nous rapporterons donc cette observation en premier lieu :

Il s'agissait d'un enfant de 9 ans qui recevait 30 cg/j de 5-5-diphénylhydantoïne depuis 4 ans. Deux mois avant sa mise en observation, était apparu un goitre hyperplasique diffus. Le bilan pratiqué sous traitement donnait les résultats suivants :

- augmentation notable de la clearance thyroïdienne de l'iode 131;

- fixation thyroïdienne mesurée aux 1^{re}, 2^e et 24^e heures montrant des chiffres précocement élevés avec début de fuite dès le premier jour;

- quantité anormale d'iode plasmatique non organique;

- espace-iodure augmenté;

- PBI^{131} très élevé alors que le PBI^{127} était au contraire inférieur à la normale, ce qui est interprété par les auteurs comme la traduction d'une réduction du pool iodé organique intra-thyroïdien.

Le fait le plus intéressant est que les auteurs ont recommencé les épreuves précédentes 8 jours seulement après arrêt de l'hydantoïne et ont trouvé une normalisation ou des valeurs subnormales.

Cette normalisation semble donc une preuve indiscutable de l'intervention de la diphénylhydantoïne dans les perturbations thyroïdiennes de leur jeune patient.

Malheureusement, aucune observation nouvelle n'est venue confirmer cette dernière.

Depuis que nous nous sommes intéressés à ce problème, nous avons recueilli quelques observations, dont certaines appartiennent

au service de Neurologie; nous tenons à remercier M. le Pr ARNOULD qui a bien voulu nous les communiquer.

OBSERVATION N° 1: M^{me} L..., 44 ans.

Comitialité depuis l'âge de 10 ans. Aucun antécédent endocrinien familial ou personnel.

En juillet 1964, la patiente reçoit du Solantyl, ainsi que d'autres médications anticomitiales (successivement Épidione, Tégrétol et Zarontin). En octobre 1964, elle présente, en plus de désordres neurologiques en rapport avec le Tégrétol, une gingivite hypertrophique et un goitre nodulaire.

Ce goitre s'accompagne de signes discrets d'hypométabolisme : facies évocateur, constipation, lenteur d'idéation. A ce moment, on conseille d'arrêter le Solantyl et de donner à la malade de petites doses de Thyroxine.

La patiente est revue 4 mois après; le goitre a augmenté de volume malgré le traitement, on retrouve toujours des signes d'hypométabolisme avec de discrètes manifestations d'hypertonie diencéphalo-hypophysaire.

Le bilan paraclinique donne, lors de la première hospitalisation, les résultats suivants :

Cholestérol total : 1,68 g/l.

MB : — 28 %.

Épreuve de fixation à l'iode 131 : 1^{re} heure : 3 %, 4^e heure : 8 %, 1^{er} jour : 17 %, 2^e jour : 19 %.

La scintigraphie montre un nodule froid, qui, jointe à l'épreuve thérapeutique négative, fait pratiquer une exérèse biopsie.

L'examen histologique montre qu'il s'agit d'un goitre macrovésiculaire, avec d'importants remaniements au niveau du stroma qui est fibreux et comporte quelques phénomènes hémorragiques. Il n'existe aucun signe de malignité.

Quelle est la responsabilité de la diphénylhydantoïne dans l'apparition de ce goitre? Elle nous semble problématique, pour ne pas dire totalement nulle, car nous aurions dû assister à une régression ou au moins à une stabilisation après l'arrêt du traitement, ce qui ne fut pas le cas.

OBSERVATION N° 2: M^{lle} H..., 26 ans.

Aucun antécédent endocrinien familial.

La patiente est porteuse d'un goitre depuis l'âge de 6 ans.

Les premières crises comitiales sont apparues vers l'âge de 11 ans et sont traitées depuis sa 17^e année par 2 comprimés par jour de méthyl-3-phényléthyl-5-5-hydantoïne (Sédantoïnal).

Le goitre aurait augmenté légèrement de volume depuis quelques années, mais ceci est assez incertain, car il n'a jamais été fait de mensuration précise du cou. Il s'agit d'un goitre régulier, élastique, bien homogène, sans caractère vasculaire.

La malade est cliniquement euthyroïdienne.

Le bilan paraclinique est normal :

Cholestérol total : 2,11 g/l.

PBI : 5,4 gamma/100 ml.

Réflexogramme achilléen normal à 320 millisecondes, (appareil de Burdick).

L'étude de la fixation thyroïdienne de l'iode 131 pratiquée par voie I. V. donne des valeurs normales : 15^e minute : 6 %, 2^e heure : 20 %, 1^{er} jour : 47 %, 2^e jour : 42 %. La clearance iodée thyroïdienne est à la limite inférieure de la normale.

Donc, il s'agit d'une patiente recevant un traitement par hydantoïne depuis 9 ans, sans aucun retentissement sur un état thyroïdien prédisposé.

OBSERVATION N° 3: M^{lle} C..., 16 ans.

Comitialité essentielle datant de l'âge de 4 ans.

La malade reçoit un traitement seulement depuis novembre 1965 sous forme de Solantyl seul (200 mg/j).

Nous l'examinons 3 mois après le début de ce traitement; il existe un très léger goitre, mais la malade nous signale qu'il était présent auparavant et qu'il ne s'est pas modifié depuis 3 mois.

Le bilan paraclinique est normal et en particulier le PBI est à 4,3 gamma pour 100 ml. La fixation thyroïdienne pratiquée après injection intraveineuse de l'iode 131 donne les résultats suivants :

15 ^e minute :	20 %,
4 ^e heure :	31 %,
1 ^{er} jour :	52 %,
2 ^e jour :	56 %.

Compte tenu du mode d'administration de l'iode, les chiffres sont à la limite supérieure de la normale. Ils peuvent correspondre à une courbe de goitre pubertaire plutôt avide d'iode.

Donc, ici encore, malgré un goitre certainement en rapport avec la puberté, les hydantoïnes n'ont donné lieu à aucun effet secondaire sur la thyroïde.

OBSERVATION N° 4: M^{me} R..., 55 ans.

Comitialité depuis l'âge de 4 ans, traitée depuis plusieurs années par diphenylhydantoïne.

La patiente est adressée pour myxœdème à la consultation d'Endocrinologie.

Effectivement, cette patiente présente des signes évidents d'insuffisance thyroïdienne : facies empâté, bradypsychie, frilosité, constipation, signe de la queue du sourcil.

La palpation cervicale ne décèle pas de goitre.

La date d'apparition de l'hypothyroïdie est assez difficile à préciser, mais elle ne dépasse pas quelques années, ce qui nous donne un début assez contemporain de la période ménopausique.

Le bilan paraclinique donne les résultats suivants :

Cholestérolémie totale : 3,10 g/l.

Absence d'anémie.

MB : — 6 %.

Réflexogramme achilléen : 400 millisecondes.

Épreuve de fixation à l'iode 131 par voie orale normale :

1^{re} heure : 7 %,
4^e heure : 12 %,
1^{er} jour : 23 %,
4^e jour : 35 %,
5^e jour : 39 %.

Test à la TSH positif :

1^{re} heure : 10 %,
1^{er} jour : 27 %,
2^e jour : 48 %,
7^e jour : 55 %.

Test au thiocyanate négatif.

L'hypothyroïdie clinique et partiellement biologique est-elle en rapport avec les hydantoïnes ou correspond-elle à une involution thyroïdienne post-ménopausique au début?

L'absence de goitre serait plutôt en faveur de la deuxième hypothèse, mais la courbe de fixation serait plutôt pour la première.

Nous n'avons malheureusement pas revu cette patiente après arrêt du traitement par hydantoïne, ce qui aurait été le seul critère de différenciation.

Les perturbations biologiques des hydantoïnes non soufrées n'ont pas fait l'objet de travaux nombreux.

Nous n'insisterons pas sur le métabolisme de base et la cholestérolémie qui ne furent pas trouvés modifiés chez 36 épileptiques (OPPENHEIMER, 1961).

L'iode protéique plasmatique serait abaissé; cette notion a été signalée par OPPENHEIMER et ses collaborateurs (1961) qui ont constaté ce fait chez 23 épileptiques sur 36 pour lesquels le PBI fut dosé. Par comparaison avec les chiffres d'une population identique ne recevant pas d'hydantoïne, cette diminution semble significative. LEVY et MARSCHALL (1964) ne trouvent pour leur part aucune modification du PBI après 7 jours d'administration de diphénylhydantoïne (300 mg/j), les auteurs pensent qu'il faut peut-être plus de temps avant que l'effet n'ait lieu.

Nous avons observé un patient âgé de 42 ans, qui recevait 200 mg de Solantyl par jour depuis 9 ans, date à laquelle avait débuté sa comitialité.

Ce patient n'avait pas de signes nets d'hypothyroïdie, ne présentait pas de goitre, il n'existait aucun autre signe d'intolérance aux hydantoïnes.

Le bilan pratiqué systématiquement donnait les résultats suivants :

- cholestérolémie totale : 2,46 g/l;
- absence d'anémie et de leucopénie, formule sanguine normale;
- PBI : 2,7 gamma pour 100 ml;

— réflexogramme achilléen allongé à 400 millisecondes (mesuré au kinémomètre);

— E. C. G. ne montrant pas d'altération, mais rythme cardiaque à 55 par minute;

— T. A. : 9/5 cm de Hg.

Malheureusement, avant que nous ayons connaissance de ces résultats, la réalisation d'une urographie intra-veineuse et d'une cholécystographie nous empêcha de pratiquer une épreuve de fixation

La fixation thyroïdienne de l'iode marqué, mesurée à la 24^e heure, ne semble pas modifiée par les hydantoïnes après 7 jours de traitement (LEVY et MARSHALL, 1964). OPPENHEIMER arrive à la même conclusion et ajoute que la clearance iodée thyroïdienne est également normale.

Nous avons eu l'occasion de pratiquer une courbe de fixation chez le même sujet avant et après 2 mois de Solantyl (300 mg/j).

Avant, les chiffres sont les suivants :

1^{re} heure : 12 %,

4^e heure : 57 %,

1^{er} jour : 58 %,

2^e jour : 45 %.

Ces chiffres sont à la limite supérieure de la normale et correspondent même à un hyperfonctionnement très modéré, mais il n'existait aucun signe clinique.

Après deux mois de Solantyl, la courbe était la suivante :

1^{re} heure : 16 %,

4^e heure : 36 %,

1^{er} jour : 45 %,

2^e jour : 42 %.

Les chiffres sont donc entièrement normaux, mais nous ne voudrions pas nous hasarder à prétendre qu'il s'est produit une modification significative de la courbe, car une certaine marge de variation peut être enregistrée spontanément sans intervention médicamenteuse. Le seul fait à retenir est l'aspect normal de la courbe après 2 mois de traitement.

Il n'en est pas de même chez une jeune fille de 19 ans, comitiale depuis l'âge de 18 ans et recevant 2 comprimés par jour de Dihydan depuis 6 mois environ.

Du point de vue clinique, il n'existait aucun signe endocrinien, il n'y avait pas de goitre.

Le bilan biologique était également normal :

Cholestérolémie totale : 1,95 g/l.

PBI : 4,2 gamma pour 100 ml.

Réflexogramme achilléen normal : 290 millisecondes (appareil de Burdick).

La fixation thyroïdienne réalisée par injection intra-veineuse de l'iode 131 montre les valeurs suivantes :

15 ^e minute	: 51 %
2 ^e heure	: 59 %
6 ^e heure	: 78 %
1 ^{er} jour	: 78 %
2 ^e jour	: 67 %

Le niveau de vascularisation cervicale est excessivement augmenté, la clearance iodée est également très élevée.

Quant au *réflexogramme achilléen*, nous n'avons relevé aucune publication à ce sujet. Dans une enquête entreprise en milieu psychiatrique, portant sur 35 malades, les résultats trouvés ont montré des variations extrêmes et une dispersion des valeurs rendant toute conclusion impossible, ceci est peut-être dû à l'interférence d'autres médications (DUC et WEBER, communication personnelle).

On peut donc conclure, au terme de cette étude, qu'il n'y a aucune altération clinique ou biologique évidente de la fonction thyroïdienne à la suite de l'administration des hydantoïnes actuellement utilisées, à l'exception toutefois du PBI qui serait volontiers abaissé.

Cette diminution du PBI est expliquée par des modifications plasmatiques plus intimes que nous allons étudier à présent.

Les manifestations les plus évidentes des hydantoïnes sont en effet essentiellement plasmatiques et concernent les *liaisons entre les protéines vectrices et les hormones thyroïdiennes*.

Cette étude ne peut être réalisée valablement que chez l'homme, car chez le rat, animal d'expérience de prédilection, les protéines vectrices, différentes de l'homme, ne voient pas leur affinité modifiée par la diphénylhydantoïne (HERSCHMANN, 1963).

WOLFF, STANDAERT et RALL (1961), réalisant des électrophorèses avec T_4 - I^{131} en ajoutant au milieu de la diphénylhydantoïne, trouvent un déplacement de T_4^* qui passe de TBG sur TBPA.

L'influence d'un tel déplacement sur le métabolisme hormonal est assez incertaine, et il faut remarquer que les expériences précédentes étaient conduites à pH 8,4.

OPPENHEIMER et TAVERNETTI (1962) ont particulièrement bien étudié ce problème des perturbations plasmatiques des hydantoïnes, et nous allons résumer dans ce qui suit les travaux de ces auteurs.

Si l'on augmente progressivement la concentration du milieu en diphénylhydantoïne, on voit parallèlement diminuer la quantité de T_4 - I^{131} fixée à TBG. Cet effet de déplacement relève d'un mécanisme simple de compétition entre les deux composés vis-à-vis de la globuline, il ne se produit pas de dénaturation de celle-ci, car le phénomène est réversible lorsque l'on ajoute de la thyroxine en excès.

Mais une première constatation troublante apparaît par l'électrophorèse : la T_4^* déplacée de TBG se retrouve au niveau de TBPA.

On peut penser que la plus faible affinité de TBPA pour T_4 équivaut à une augmentation de T_4 libre. Mais nous verrons, au chapitre des salicylates, que le phénomène inverse aboutissant à un déplacement sur TBG à l'électrophorèse s'accompagnait, lui aussi, d'une augmentation de T_4 libre (WOEBER et INGBAR, 1964). On peut donc se demander quelle est la signification exacte de cet échange interprotéique, ou plus précisément dans quelle mesure cette constatation, *in vitro*, se retrouve *in vivo*.

Ceci pose, à notre avis, un problème beaucoup plus général qui met en cause les artifices de techniques de laboratoire sur lesquels reposent toutes les acquisitions récentes, particulièrement dans le domaine biochimique de l'endocrinologie moderne. Dans quelle mesure n'assistons-nous pas à la naissance de conceptions basées sur des distinctions subtiles et artificielles n'ayant qu'un rapport lointain avec la réalité...

Une deuxième constatation troublante a été faite par OPPENHEIMER et TAVERNETTI : l'hydantoïne qui agit en compétition avec T_4 au niveau de TBG, ne migre pas avec cette dernière mais se retrouve à l'électrophorèse entre l'albumine et TBPA !

Les auteurs émettent plusieurs hypothèses sur ce résultat troublant :

- la diphénylhydantoïne (DPH) se trouve peut-être liée à TBG avant l'électrophorèse et se redissocie pendant celle-ci sous l'influence du champ électrique, la T_4 étant alors incapable de se recombinaison avec TBG;

- le complexe TBG-DPH pourrait acquérir une mobilité différente de TBG seule et migrerait entre l'albumine et TBPA.

Il faut faire ici une remarque très importante, à savoir qu'un composé se projetant à l'électrophorèse au niveau d'une bande protéique, ne signifie pas obligatoirement qu'il s'est produit une liaison entre lui et la protéine. Les auteurs précédents ont ainsi remarqué que DPH- C^{14} possédait la même vitesse électrophorétique et se trouvait au même endroit en présence de plasma ou en solution aqueuse.

Comme on peut facilement le constater, tout n'est pas clair dans ces expériences d'électrophorèse et les hypothèses précédentes renforcent la réflexion d'ordre général que nous avons émise ci-dessus.

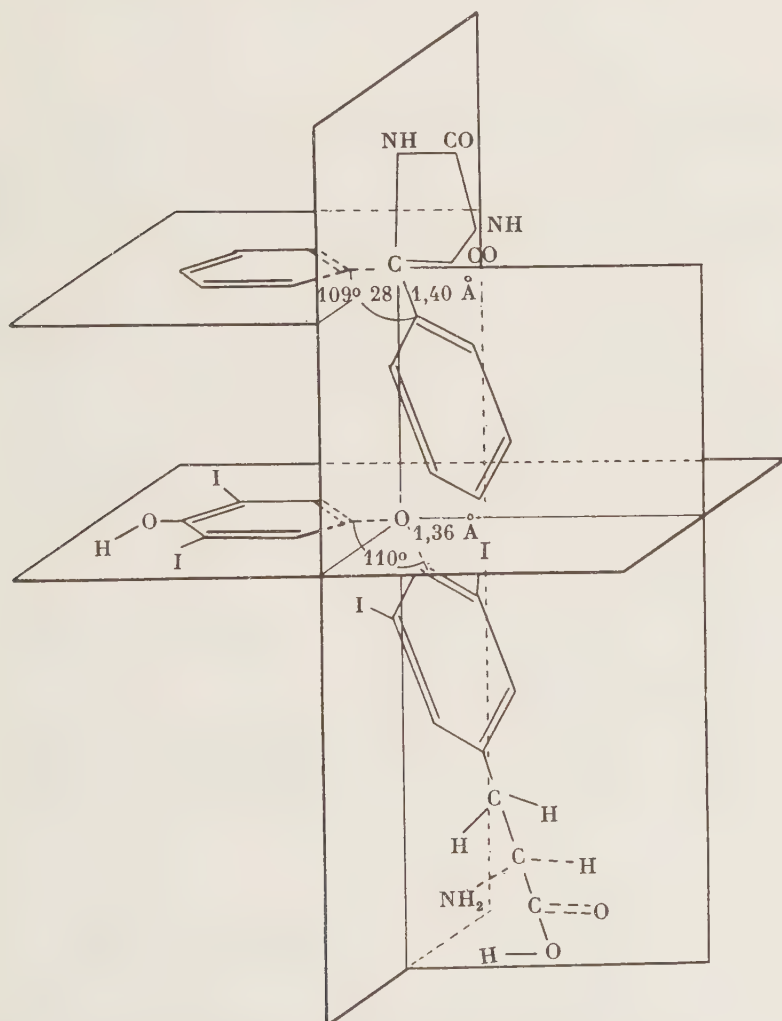
L'augmentation de T_4 libre semble cependant un fait certain, car nous disposons d'autres techniques appliquées à DPH. C'est ainsi que ce composé augmente la dialyse de T_4^* à travers une membrane semi-perméable et que la fixation hormonale au niveau des globules rouges croît parallèlement à la concentration du milieu en DPH.

Ceci avait déjà été signalé pour T_3^* par OPPENHEIMER et ses collaborateurs en 1961.

CLARK et HORN ont confirmé les travaux précédents au cours d'expériences plus récentes où les globules rouges étaient remplacés par des résines (1965).

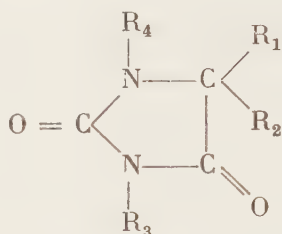
Par quel mécanisme d'action se produit cette compétition entre DPH et les hormones thyroïdiennes?

Analogie stéréochimique du DPH et de la thyroxine



D'après OPPENHEIMER (J. H.) et TAVERNETTI (R. R.)
J. clin. Invest., 1962, **41**, 2213-2220.

OPPENHEIMER et TAVERNETTI ont étudié une très longue liste de composés dont la formule chimique commune était :



(DPH correspond au composé où R_1 et R_2 sont des groupements phényles et où R_3 et R_4 sont des ions hydrogène).

De leurs études, on peut conclure que les composés actifs possèdent tous une liaison diphenyle en C_5 (un produit dont la formule chimique contient le groupement diphenyle, comme l'acide diphenylbarbiturique donne les mêmes résultats), et que la présence d'iode n'est pas nécessaire.

Il est probable que la structure stéréochimique de DPH joue un rôle, car celle-ci est très voisine des hormones thyroïdiennes, comme le montre la figure ci-après où nous représentons les deux « squelettes » superposés.

Cette seule analogie ne suffit certainement pas pour expliquer la liaison DPH-TBG, mais son rôle n'est pas négligeable, puisque lorsque l'on bloque tous les groupements susceptibles de réagir chimiquement, le composé formé possède encore une activité de déplacement de l'ordre de 34 % de celle de DPH.

En conclusion, la revue de la littérature ne permet pas de dégager avec certitude une influence quelconque des hydantoïnes actuellement utilisées sur la fonction thyroïdienne.

Le seul élément semble être une diminution possible du PBI.

Les observations que nous avons rapportées ne permettent pas de dégager de conclusion nette, elles ont cependant l'intérêt de montrer que nous avons pu enregistrer des variations malgré une période d'étude assez courte et d'attirer l'attention des neurologues.

LE PROMIZOLE ET LA THIOSEMICARBAZONE

Ces deux composés de la famille des thiocarbamides possèdent une action antithyroïdienne incontestable. Nous ne nous arrêterons pas longtemps à leur sujet, car ils ne sont pas employés actuellement dans la lutte antituberculeuse, en France du moins.

Le promizole pourrait être également classé avec le groupe des sulfones par sa structure chimique.

En 1944, HIGGINS et LARSON, étudiant ce composé chez le rat, constatent une diminution très nette du métabolisme thyroïdien s'accompagnant d'une hyperplasie de la glande avec augmentation de la hauteur de l'épithélium et disparition de la colloïde à l'examen histologique. Au niveau de l'hypophyse, les auteurs constatent des signes d'hyperactivité thyroïdienne. Des constatations identiques sont réalisées chez le cobaye par FELDMAN, HINSHAW et MANN (1944).

Ce composé a été utilisé chez l'enfant par LINCOLN, STONE et HOFFMAN (1948); ces auteurs constatent également une hypertrophie thyroïdienne qui disparaît avec l'arrêt de la médication.

Dans un cas de tuberculose miliaire suivi de décès, l'histologie thyroïdienne était absolument superposable à celle des animaux.

L'apparition de nouveaux antibacillaires a fait abandonner presque totalement l'emploi des *thiosemicarbazones*, déjà très restreint en raison de leur toxicité.

Sur le plan thyroïdien, les lésions rencontrées expérimentalement sont absolument superposables à celles des dérivés de la thio-urée (CORTI et ROMUALDI, 1950). BERQVIST et DE MARE (1951 et 1952) ont observé en pathologie humaine des manifestations très nettes d'hypothyroïdie avec apparition de goitres. Ces auteurs avaient prescrit une association PAS CONTEBEN (thiosemicarbazone) dont les effets antithyroïdiens s'étaient peut-être trouvés potentialisés. Histologiquement, les lésions étaient, ici encore, très superposables à celles des antithyroïdiens de synthèse.

CHAPITRE V

LES DÉRIVÉS DE L'ANILINE

Ils comprennent un certain nombre de composés :

- amphénone;
- acide para-aminosalicylique;
- acide para-aminobenzoïque;
- neuroleptiques;
- phénylbutazone;
- sulfonamides;
- 4-4' diisoamyloxythiocarbanilide (Isoxyl).

L'AMPHÉNONE

L'amphénone, produit de synthèse dont la structure se rapproche du stilbestrol, agit au niveau de plusieurs glandes endocrines. Son effet principal se situe au niveau des glandes surrénales, mais il se comporte en outre comme un composé antithyroïdien.

Cet effet secondaire a été observé chez l'animal par HERTZ (1950 et 1951), HEMING (1952), LEVER et VAN OVERBEEKE (1956). La drogue entraîne des lésions histologiques superposables à celles des antithyroïdiens de synthèse tant au niveau de la thyroïde que de l'hypophyse. Ces lésions sont réactionnelles à un trouble de la sécrétion hormonale thyroïdienne, et ne se produisent plus après hypophysectomie (ALLEN, HERTZ et TULLNER, 1950; GREER et EWING, 1956).

Cette action semble toutefois inconstante, la dose agissant sur la fonction cortico-surrénalienne semblant inférieure à celle qui a un effet thyroïdien (BARRY, 1959).

Néanmoins, cette action est également retrouvée chez l'homme (HERTZ, PITTMAN et GRAFF, 1956), pour lequel on constate en particulier une très importante diminution de la radio-activité thyroïdienne à la 24^e heure.

Nous ne nous étendrons pas davantage sur l'étude de cette médication qui a dû être abandonnée en raison de sa toxicité.

Nous l'avons rapportée surtout en raison de sa parenté chimique avec les sulfamides hypoglycémians à propos desquels nous aurons l'occasion de chercher une éventuelle action sur la glande thyroïde.

L'amphénone comporte également une parenté chimique avec un nouvel antisurrénalien de synthèse, l'op'DDD. DANOWSKI, SARVER, MOSES et BONESSI (1964) ont administré cette médication à 14 patients présentant un hypercorticisme par tumeur, adénome surrénalien ou encore hyperfonctionnement d'entraînement chez des obèses. Dans cette étude, les auteurs ont relevé un seul goitre, et dans tous les autres cas ils n'ont noté aucune modification de la radio-activité thyroïdienne mesurée aux 6^e et 24^e heures.

Le test au perchlorate s'est révélé négatif chez les patients pour lesquels cette épreuve a été réalisée; dans le cas du malade porteur d'un goitre, la diminution de la radio-activité thyroïdienne après l'administration de perchlorate est insuffisante pour interpréter positivement l'épreuve.

Par contre, dans 6 cas, le PBI fut inférieur ou égal à 3 gamma pour 100 ml.

Les indications thérapeutiques de l'op'DDD, compte tenu de sa tolérance relativement médiocre, se limitent actuellement aux tumeurs cortico-surréaliennes. L'importance du retentissement thyroïdien de cette drogue peut sembler minime *a priori*; néanmoins, il est possible que ce corps soit le point de départ d'une famille chimique appelée à grandir, dont les indications pourront se trouver plus étendues. Un dérivé plus récent, le mp'DDD, constitue déjà un progrès dans ce sens. Enfin, il est possible que de nouvelles voies s'ouvrent pour ces composés, c'est ainsi que l'on a préconisé récemment leur emploi dans les complications artérielles dégénératives du diabète (TORNBLOM et WIKLUND, 1965). Si cette indication se confirmait, nous aurions un vaste champ d'études possibles qui nous permettrait peut-être de préciser le retentissement thyroïdien des antisurréaliens de synthèse.

L'ACIDE PARA-AMINOSALICYLIQUE

L'influence du PAS sur la fonction thyroïdienne est une notion très classique et le terme de goitre au PAS est bien connu.

Cependant, on pourrait reprendre ce problème, en posant en guise d'introduction, la question suivante :

Le goitre au PAS existe-t-il?

Pourquoi poser cette question? Celle-ci se justifie par la position de certains phthysiologues qui refusent au PAS une action goitrigène quelconque.

C'est ainsi que certains auteurs ont suggéré que les troubles thyroïdiens cliniques, apparaissant au cours d'une tuberculose traitée, pouvaient très bien avoir pour origine la maladie tuberculeuse elle-même. Il nous semble donc logique d'aborder rapidement cette question qui a été envisagée par COULAUD dans sa thèse (1922), par SCHAFFER (1954) et plus récemment par DEBRY, BERGER et JOLIBOIS (1962).

Pour SCHAFFER, la réaction thyroïdienne à la tuberculose se produirait au début de l'affection et se traduirait par une tendance à l'hypermétabolisme. G. DEBRY, qui a repris en 1962 cette question à la lumière de la littérature, conclut qu'aucun travail n'emporte la conviction, et qu'il est impossible de dégager en clinique humaine une action précise de la tuberculose sur la thyroïde. En effet, l'étude de la tuberculose expérimentale donne lieu à des conclusions fort contradictoires et ne peut être en aucun cas extrapolée à la tuberculose humaine.

Ces considérations ne permettent donc en aucune façon de nier une influence du PAS sur la thyroïde.

TØRNING (1957) fait d'ailleurs remarquer qu'en milieu sanatorial, si les cas de goitre ou d'hypothyroïdie sont assez rares, il est incontestable que leur fréquence semble s'être nettement accrue depuis l'administration du PAS.

L'étude des observations publiées est assez décevante : si le métabolisme basal et la cholestérolémie sont souvent communiqués, l'épreuve de fixation à l'I* n'est signalée que chez un nombre restreint de patients. Nous n'avons trouvé les valeurs du PBI que dans les observations de HEILESEN et de DAVIES et GALBRAITH et l'histologie n'est indiquée que chez 3 malades (ce qui est plus compréhensible).

Nous avons résumé en tableaux les différentes publications qui font mention de goitres avec ou sans hypothyroïdie, des variations du métabolisme de base et du cholestérol.

Quelles conclusions pouvons-nous tirer de l'examen de ces observations?

Sur le plan clinique

Nous relevons 3 cas où les signes cliniques sont interprétés dans le sens d'une hyperthyroïdie. Il n'y a aucun rapport entre l'évolution du goitre et celui de la tuberculose (ESPERSEN, 1958).

Le troisième cas de VIDAL et PLANE est assez instructif : après 2 200 g de PAS, un goitre apparaît chez une malade âgée de 20 ans, l'arrêt du traitement entraîne une régression spontanée. Six mois après, les auteurs reprennent le PAS et le goitre récidive après 1 000 g de médicament.

Il est bien difficile de nier le rôle du PAS à la lumière d'un tel cas.

Publications	Nombre de cas Age	Dose totale de PAS ou durée d'administration	Signes cliniques	
			Goitre	Hypothyroïdie
Buttaro	1 cas : 32 ans	1 350 g		+
Clausen, Kjerulf-Jensen	3 cas : 32 ans 18 ans —	2 500 g 610 g ?	+	+
			+	+
Davies, Galbraith.	1 cas : 28 ans	5 mois	+	+
Mc Gregor, Somner	20 cas	2 500 g	20 cas	6 cas
Librach	1 cas : 32 ans	1 170 g	+	
Marchese et coll.	1 cas : 48 ans	1 272 g		+
Talmas et coll.	3 cas : 23 ans 16 ans 19 ans 1/2	1 an 13 mois 11 mois	+	+
			+	+
Tandhanand, Buri	1 cas : 32 ans	14 mois	+	Hyperthyroïdie

Publications	Nombre de cas Age	Dose totale de PAS ou durée d'administration	Signes cliniques	
			Goitre	Hypothyroïdie
Vidal, Plane	3 cas : 18 ans 1/2 19 ans 1/2 20 ans	2 000 g 3 mois 2 200 g	+	
Heilesen	1 cas	1 596 g	+	
Brinkman, Coates	11 cas	4 à 12 mois	+	+ dans 2 cas
Davies et coll	2 cas : 20 ans 32 ans	1 404 g 990 g	+	
Espersen	3 cas : 18 ans 25 ans 26 ans	1 670 g 1 730 g 8 mois	+	+
Hamilton	1 cas		+	
Komrower	1 cas : 8 ans 1/2	10 mois	+	+
Riska	2 cas 2 cas	4 à 5 mois	+	Hyperthyroïdie +
Balint et coll.	4 cas	supérieure à 6 mois	+	

Publications	Nombre de cas	Métabolisme basal		Cholestérolémie		Temps séparant les mesures avant et après arrêt du PAS
		sous PAS	après arrêt du PAS	sous PAS en g/l	après arrêt du PAS	
Buttaro.	1 cas	— 35 %	+ 5 %	2,90		2 mois
Clausen, Kjerulf-Jensen . .	1 ^{er} cas	— 19 %	— 6 %			1 mois
	2 ^e cas	— 18 %	+ 1 %	1,81		1 mois
	3 ^e cas	— 25 %				
Davies, Galbraith	1 cas	— 21 %	+ 5 %	2,68	2,15	5 mois
Mc Gregor, Somner	20 cas	baisse	normaux	augmente	normale	?
Librach.	1 cas	baisse		augmente		
Marchese et coll.	1 cas	— 45 %	normal	2,0		PAS arrêté + administration d'extrait thyroïdien
Talmas et coll.	1 ^{er} cas	— 14 %		2,25		
Tandhanand, Buri.	1 cas	+ 25 %	+ 13 %	1,40	2,0	10 mois
Vidal, Plane.	1 ^{er} cas 2 ^e cas	+ 14,5 % + 22 %	normal			
Heilesen	1 cas			2,35		
Davies et coll	2 ^e cas			normal		
Komrower	1 cas			2,50		

Les autres signes cliniques donnent lieu à tous les degrés d'hypothyroïdie, allant dans certains cas jusqu'au myxœdème franc.

Du point de vue anatomo-pathologique, nous disposons chez l'homme de données très peu nombreuses : la thyroïde présente un aspect semblable à celui rencontré après administration de propylthiouracile (BERGQVIST et DE MARE, 1952; HEILESEN, 1960, MAC GREGOR et SOMNER, 1954).

Deux cas s'accompagnent d'un métabolisme de base élevé sans signes francs d'hyperthyroïdie. Mais d'évidentes réserves doivent être faites quant à la valeur de cet examen lorsqu'il se trouve élevé. Nous avons affaire à des sujets porteurs d'une maladie infectieuse évolutive et de tels résultats ne peuvent être admis qu'avec beaucoup de réserves.

Au contraire, pour les autres observations où le métabolisme de base se trouve diminué, nous pouvons admettre la signification d'un tel résultat. Celles-ci sont beaucoup plus nombreuses que les précédentes et le rôle du PAS semble incontestable, puisque l'on obtient un retour à la normale après arrêt de la médication.

Le taux du cholestérol sanguin, signalé dans les observations où il existe un goitre avec ou sans hypothyroïdie, se trouve en général élevé, compte tenu de l'âge des malades.

Nous devons cependant signaler l'étude de TYGSTROP, WINCKLER et WARBURG qui ont étudié l'action du PAS sur la cholestérolémie chez des sujets ne présentant aucun autre trouble thyroïdien clinique. Avant tout traitement, 8 sujets ont un cholestérol allant de 1,45 g/l à 3,16 g/l (moyenne : 2,45 g/l). Après 8 semaines de traitement (PAS : 12 g/j), les chiffres varient entre 1,13 et 2,53 g/l (moyenne : 1,80 g/l). Chez un diabétique et un coronarien, les chiffres du cholestérol passent respectivement de 4 g/l et 3,10 g/l, à 2 g et 2,14 g/l après 10 à 11 jours de PAS. Dans deux hypercholestérolémies, les taux de départ se trouvent à 4 g/l et 3,60 g/l; après 3 semaines de PAS, les chiffres sont à 3,30 g/l et 2,60 g/l. Dans les deux derniers cas, ni le métabolisme de base, ni le poids n'ont montré de variations.

On pourrait être amené à conclure que le PAS entraîne une diminution du cholestérol sanguin. L'élévation de ce dernier n'apparaissant que lorsque la fonction thyroïdienne est atteinte. La signification statistique de tels résultats est très problématique surtout quand on considère le nombre de facteurs qui entrent en jeu dans l'évaluation d'une telle constante biologique.

L'iode protéique sanguin a été peu étudié à notre connaissance.

Dans leur observation, DAVIES et GALBRAITH signalent que le PBI n'a pas été trouvé augmenté; HEILESEN rapporte également un cas particulièrement bien étudié de goitre au PAS chez un malade sans antécédent endocrinien. Le PBI contrôlé à trois reprises était à 0,2, 0,5, et 0,78 gamma pour 100 ml (valeurs normales : 3 à 8 gamma pour 100 ml avec la méthode utilisée). Il faut remarquer que ce cas s'accompagnait d'hypothyroïdie. Par contre, LEMARCHAND-BERAUD

et VANNOTI (1964) ne trouvent aucune perturbation du PBI chez des bacillaires traités par PAS mais ne présentant aucun signe de dysthyroïdie.

Nous avons mesuré la valeur du PBI chez 13 bacillaires recevant du PAS par voie intra-veineuse.

Les mesures ont été effectuées sur du sang prélevé à la fin des perfusions. Les doses de PAS reçues au total étaient extrêmement variables, mais l'intérêt d'un tel dosage réside en l'occurrence dans l'appréciation d'une modification du PBI d'origine purement plasmatique, comme nous le verrons par la suite.

Les valeurs obtenues furent comprises dans 12 cas entre 4,2 et 8,4 gamma pour 100 ml (valeurs normales avec la technique utilisée comprises entre 4 et 8 gamma/100 ml).

Pour un seul malade, le PBI se trouvait abaissé à 3,2 gamma/100 ml.

Nous sommes donc tentés de conclure que le PBI ne varie pas de façon significative sous l'influence du PAS.

En ce qui concerne le *réflexogramme achilléen*, nous n'avons connaissance d'aucune recherche systématique sur l'effet éventuel du PAS sur cette épreuve. Nous avons réalisé une série de mesures chez des bacillaires en cours de traitement par PAS; cette étude a porté sur 17 hommes (Service du Pr LAMY) et 13 femmes (Service du Pr Ag. DE REN), aucun de ces malades ne présentaient de signes cliniques évocateurs de dysthyroïdie.

Le tableau suivant représente la répartition des valeurs des réflexogrammes en fonction de la durée du traitement au PAS. Les points indiquent les valeurs trouvées chez les hommes, les croix correspondent à celles des femmes.

Le graphique montre une absence totale de rapport entre les deux paramètres. Nous avons relevé néanmoins 8 valeurs situées au-dessus de la normale et pouvant être considérées comme pathologiques, compte tenu de l'âge (à titre indicatif, les deux réflexogrammes à 440 millisecondes concernaient un homme de 37 ans et une femme de 45 ans). L'interprétation de cet allongement du réflexogramme demanderait une étude plus approfondie de la fonction thyroïdienne; il n'est pas impossible que d'autres facteurs entrent en jeu comme des troubles métaboliques par exemple, en rapport ou non avec l'administration de PAS.

L'influence du PAS sur la fixation thyroïdienne de l'iode 131 chez l'homme demande à être discutée. En effet, le PAS, assimilé aux autres salicylés sur le plan thyroïdien, est considéré comme déprimant la fixation (PITT-RIVERS et TROTTER, 1964; DANOWSKI, 1962). En fait, toute extra-polation de l'animal à l'homme étant hasardeuse, nous ne disposons pas de renseignements très nombreux.

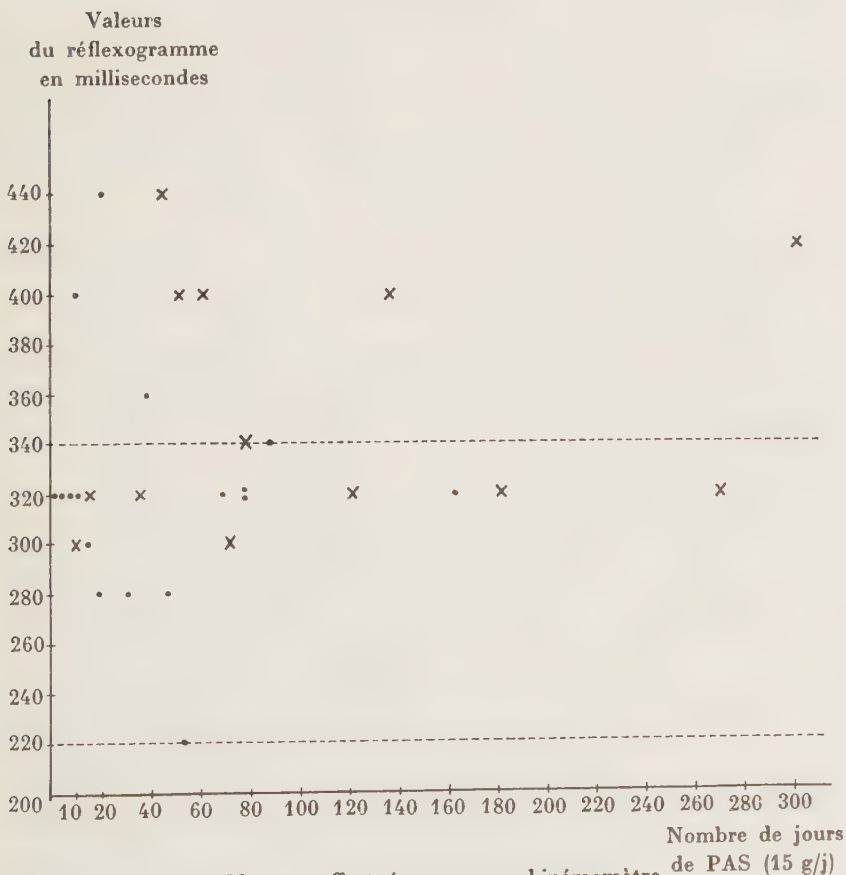
Dans leur publication, EDWARDS et ses collaborateurs (1954) montrent des courbes qui ne semblent pas confirmer l'inhibition

de la fixation, que le PAS soit administré avant, après ou pendant l'absorption d'I₁₃₁. HEILESEN fournit les résultats suivants :

4^e heure : 62 %,
24^e heure : 55 %,
48^e heure : 37 %,
72^e heure : 23 %.

Ces chiffres sont nettement élevés par rapport aux normes du laboratoire qui a pratiqué l'examen (maximum entre 30 et 50 %). DAVIES et GALBRAITH signalent chez leur malade une augmentation de la courbe de fixation après arrêt du PAS. Et c'est ce « rebond » qui est pris pour argument d'une inhibition pendant le traitement.

Répartition des valeurs du réflexogramme achilléen chez des sujets traités par le PAS



Mesures effectuées avec un kinémomètre
(les valeurs normales sont comprises
entre les deux lignes discontinues).

D'autres auteurs utilisent le procédé détourné de la *quantité d'iode I_{131} émise par les urines* pour en déduire le comportement thyroïdien. Par cette méthode, BALINT et ses collaborateurs (1954) trouvent chez 30 patients que la thyroïde fixe plus d'iode après arrêt du PAS que pendant et avant l'administration du médicament.

MAC GREGOR et SOMNER (1954) arrivent à la conclusion diamétralement opposée, puisque, dans tous leurs cas sauf un, l'excrétion rénale d' I_{131} est diminuée, d'où une avidité thyroïdienne probable pour l'halogène.

En fait, ces discordances viennent, à notre avis, du fait que l'appréciation de l'excrétion urinaire n'est pas une bonne méthode d'exploration de la fonction thyroïdienne.

Nous en voulons pour preuve le cas de HEILESEN où il existe une fixation marquée avec angle de fuite. Dans cette observation, le malade avait uriné plus de 70 % de l' I_{131} au cours des 48 premières heures, ce qui correspond à une élimination élevée.

Nous avons exploré dix malades soumis au PAS ne présentant aucune symptomatologie clinique endocrinienne. Cette étude a été réalisée par voie intra-veineuse, ce qui permet d'obtenir en plus de la fixation normale, la cinétique iodée des 15 premières minutes. Cette technique fournit le taux thyroïdien de fixation iodée « a » et une estimation de la vascularisation thyroïdienne.

Chez ces dix patients, nous avons obtenu les résultats résumés dans le tableau ci-contre.

Dans un seul cas (n° 5), la fixation se trouve inférieure à la normale.

Dans tous les autres, les chiffres se trouvent à la limite supérieure de la normale ou même élevés par rapport à celle-ci. Les courbes affectent généralement un aspect ascendant jusqu'à la 48^e heure.

Les trois malades dont les noms sont suivis d'une astérisque ont subi des examens radiologiques avec produit de contraste :

- *observation n° 3* : bronchographie lipiodolée un an auparavant ;
- *observation n° 7* : urographie intra-veineuse, suivie d'une pyélographie gauche 3 mois avant l'épreuve de fixation à l'iode 131 ;
- *observation n° 10* : cholangiographie intra-veineuse un mois à peine avant l'exploration thyroïdienne.

L'observation n° 7 comporte une étude incomplète de la cinétique iodée, mais la présence d'une radio-activité égale à 32 % de la dose injectée au 4^e jour et d'une décroissance au 5^e jour laisse supposer une fixation au moins normale dans les jours plus précoces.

La concordance des résultats nous autorise (malgré le petit nombre de cas) à rejeter l'hypothèse formulée par certains, qui assimilent le PAS aux salicylates et concluent à un effet dépresseur sur la fixation thyroïdienne de l'iode.

Obs.	Dose totale ou durée du PAS	« a »	Taux de vascularisation	Fixation thyroïdienne				
				15 ^e mn	4 ^e h	24 ^e h	48 ^e h	5 ^e ou 6 ^e j
N ^o 1	975 g	0,66 %, normale	2,6 % inférieur à la normale	7 %		48 %	43 %	
N ^o 2	1 440 g	1,06 %, normale	10,2 % très supérieure à la normale	24 %	54 %	70 %	72 %	
N ^o 3 (*)	930 g	1,85 % limite supérieure de la normale	6,3 % limite supérieure à la normale	18,2 %	32 %	50 %	66 %	
N ^o 4	1 230 g	1,11 %, normale	8,1 % supérieur à la normale	15 %	47 %	66 %	66 %	
N ^o 5	1 200 g	nulle	1,5 % inférieur à la normale	2 %	6 %	17 %	18 %	15 %
N ^o 6	2 955 g	1,19 %, normale	3 % normal	8,2 %	50 %	50 %	60 %	
N ^o 7 (*)	1 320 g	nulle	4,4 % normal	8 %		4 ^e j : 32 %	66 %	26 %
N ^o 8	1 170 g	10,12 % très supérieure à la normale	11,2 % très supérieur à la normale	22 %	58 %	66 %	66 %	
N ^o 9	1 200 g	2,83 % supérieure à la normale	10,6 % très supérieur à la normale	22 %	48 %	66 %	36 %	
N ^o 10 (*)	1 125 g	2,24 % supérieure à la normale	4,5 % normal	14 %	57 %	70 %	81 %	

Les observations 7 et 10 apportent un argument supplémentaire à ce sujet puisque dans leur cas, le PAS n'a pas retardé l'élimination du produit de contraste iodé.

Dans l'observation n° 10, cette élimination a même été remarquablement rapide.

L'étude de la phase initiale des phénomènes thyroïdiens montre une capacité d'extraction plasmatique de la part de la glande, soit normale, soit supérieure à celle-ci; ce fait se trouve en concordance totale avec les résultats précédents.

Nous avons complété cette étude par la recherche de la *répartition des composés iodés marqués dans le sérum*.

Pour réaliser cette étude, nous avons utilisé la technique de BLANQUET et MEYNIEL, dont le principe a été résumé au chapitre II. Les prélèvements sanguins ont été effectués aux 6^e, 24^e et 48^e heures qui suivaient l'injection intra-veineuse de 200 microcuries d'iode 131; la quantité de sang prélevé était suffisante pour réaliser deux expériences pour chaque échantillon. Chaque mesure a été effectuée sur 2 ml de sérum, traversant des colonnes de résine de 3 cm de haut et de 1 cm de diamètre. L'élution a fait appel à NaCl 9/1 000, à raison de 40 ml, comme les auteurs l'ont conseillé pour l'obtention d'un bon lavage des résines.

Cette quantité d'éluant a rendu illusoire la mesure de la radio-activité située au niveau de l'éluat. Nous avons donc retenu la solution proposée par les auteurs, qui consiste à mesurer la radio-activité de chaque seringue au cristal creux; l'activité de l'éluat est obtenue par soustraction de la somme des activités des deux seringues superposées, de celle d'une quantité identique de sérum total.

Nous rapportons dans le tableau suivant les résultats obtenus avec le fractionnement sérique sur résines, ainsi que les taux de vascularisation cervicale, la clearance iodée thyroïdienne, l'élimination rénale des quinze premières minutes et les chiffres de fixation thyroïdienne.

Obs.	Taux de vascularisation cervicale	Clearance iodée thyroïdienne	Élimination rénale à la 15 ^e mn	Fixation thyroïdienne	Fractionnement sérique de Blanquet-Meyniel			
					Heures	I—	« Hor- mones »	F ₂
N° 1	2,6 % limite inférieure de la normale	0,66 % normale	15 mn : 3,6	15 ^e mn : 7 % 18 ^e h : 37 % 24 ^e h : 48 % 2 ^e j : 43 %	24	89,7 %	22,7 %	0 %
N° 2	10,2 % très supérieure à la normale	1,6 % normale	—	15 ^e mn : 24 % 4 ^e h : 54 % 1 ^{er} j : 70 % 2 ^e j : 72 %	24 48	12,8 % 8,1 %	83,7 % 91 %	3,5 % 0,9 %
N° 3	6,3 % limite supérieure de la normale	1,85 % limite supérieure de la normale	—	15 ^e mn : 18,2 % 4 ^e h : 32 % 1 ^{er} j : 50 % 2 ^e j : 66 %	6 24	95 % 63,4 %	1 % 33,1 %	4 % 3,5 %
N° 4	8,1 % supérieure à la normale	1,11 % normale	—	15 ^e mn : 15 % 4 ^e h : 47 % 24 ^e h : 66 % 48 ^e h : 66 %	6 24	96 % 50 %	1 % 44,8 %	3 % 5,2 %
N° 5	1,5 % inférieure à la normale	nulle	2,2 %	15 ^e mn : 2 % 4 ^e h : 6 % 24 ^e h : 17 % 2 ^e j : 18 % 6 ^e j : 15 %	6 24	100 % 89 %	0,1 % 13,6 %	0 % 0 %

Obs.	Taux de vascularisation cervicale	Clearance iodée thyroïdienne	Élimination rénale à la 15 ^e mn	Fixation thyroïdienne	Fractionnement sérique de Blanquet-Meyniel			
					Heures	I—	« Hor- mones »	F ₂
N° 6	3 % normale	4,19 % normale	2,3 %	15 ^e mn : 8,2 % 4 ^e h : 50 % 1 ^{er} j : 50 % 3 ^e j : 60 %	6	94,5 %	6,6 %	4,9 %
N° 7 (*)	4,3 % normale	nulle	2,2 %	15 ^e mn : 8 % 4 ^e j : 32 % 5 ^e j : 26 %	6 24	90,5 % 53 %	2,4 % 47 %	7 % 0 %
N° 8	44,2 % très supérieure à la normale	40,12 % très élevée	—	15 ^e mn : 22 % 4 ^e h : 58 % 1 ^{er} j : 66 % 2 ^e j : 66 %	24	15 %	76,3 %	8,7 %
N° 9	10,6 % très supérieure à la normale	2,83 % supérieure à la normale	—	15 ^e mn : 22 % 4 ^e h : 48 % 1 ^{er} j : 66 % 2 ^e j : 56 %	24 48	14,7 % 13,4 %	67 % 60 %	18,3 % 26,6 %
N° 10	4,5 % normale	2,24 % supérieure à la normale	4,4 %	15 ^e mn : 14 % 5 ^e h : 57 % 1 ^{er} j : 70 % 2 ^e j : 81 %	5 24	98 % 92 %	1,9 % 7,9 %	0 % 0 %

De ces résultats, trois aspects se dégagent, que nous pouvons résumer en fonction du fractionnement sur résines :

— *fractionnement normal* :

Obs.	Taux de vascularisation	Clearance thyroïdienne	Courbe de fixation
N° 3	limite supérieure de la normale	limite supérieure de la normale	ascendante
N° 4	normale	normale	ascendante
N° 6	normale	normale	ascendante

— *fractionnement mettant en évidence une augmentation des iodures plasmatiques* :

Obs.	Taux de vascularisation	Clearance thyroïdienne	Courbe de fixation
N° 1	limite inférieure de la normale	normale	normale
N° 5	diminuée	nulle	diminuée

— *fractionnement montrant une élévation de la fraction plasmatique contenant les hormones* :

Obs.	Taux de vascularisation	Clearance thyroïdienne	Courbe de fixation
N° 2	très supérieure à la normale	normale	ascendante, à la limite supérieure de la nor- male
N° 8	très supérieure à la normale	très supérieure à la normale	ascendante
N° 9	très supérieure à la normale	supérieure à la normale	maximum assez élevé avec fuite

Les deux dernières courbes donnent des résultats assez discordants :

- l'observation n° 7 montre une clearance iodée thyroïdienne nulle, malgré un taux de vascularisation normal et une répartition plasmatique normale;

- l'observation n° 10 met en évidence une vascularisation normale, une clearance thyroïdienne supérieure à la normale, une courbe avide et une prédominance d'iodures dans le plasma.

Il faut remarquer que ces deux cas concernent des malades ayant subi une surcharge iodée récente au cours d'examens radiologiques.

Une telle série d'observations ne permet évidemment aucune conclusion pathogénique, néanmoins certaines remarques s'imposent :

- les patients explorés ne comportaient aucun signe clinique de dysthyroïdie;

- dans une grande partie des cas, la courbe de fixation est ascendante et semble refléter une stimulation thyroïdienne accrue;

- cette dernière se trouve hautement suggérée dans les 3 cas où nous avons trouvé une augmentation de la fraction plasmatique contenant les composés hormonaux.

Malgré cette petite série, il semble donc incontestable que le PAS puisse engendrer des perturbations biologiques sans conséquence clinique.

Cette affirmation aurait été beaucoup plus formelle si nous avions eu la possibilité de réaliser une exploration avant et après traitement au PAS, ce qui s'est avéré difficilement réalisable sur le plan pratique.

L'étude des *effets du PAS sur les liaisons hormone-protéine vectrice* a fait l'objet d'un nombre assez restreint de publications.

AGNEW (1960) montre que des sujets recevant du PAS présentent au test de HAMOLSKY une diminution du pouvoir de liaison TBP-T3* de leur sérum.

CHRISTENSEN (1959) obtenait une conclusion identique par la méthode de dialyse. Mais cet auteur signale que l'augmentation de T₄ libre est beaucoup moins marquée que dans le cas du salicylate, et qu'elle ne peut suffire à expliquer d'éventuelles modifications des autres paramètres de la fonction thyroïdienne.

Ce problème a été repris récemment par LEMARCHAND-BERAUD et VANNOTI (1964) chez 11 bacillaires recevant du PAS par voie buccale. Ces auteurs ne trouvent aucune modification du test de HAMOLSKY, ni de la capacité de fixation de T₄ par TBP.

On peut se demander si ces derniers résultats ne sont pas dus à la vitesse d'élimination du PAS qui est assez élevée chez l'homme (WAY et coll., 1948). Cette notion avait fait suggérer que les sujets porteurs des troubles thyroïdiens cliniques présentaient peut-être une élimination ralentie du PAS.

En fait, cette hypothèse ne peut être opposée au travail de LEMARCHAND-BERAUD et VANNOTI qui trouvent, conjointement à l'absence de perturbation de TBP-T₄, une diminution de liaison entre les corticostéroïdes et la transcortine. Le PAS est donc présent, et agit sur cette dernière liaison protéique.

On peut donc conclure actuellement, en conciliant les résultats de ces derniers auteurs et de CHRISTENSEN, que le PAS n'est pas responsable de perturbations des liaisons entre les hormones thyroïdiennes et leurs protéines vectrices, perturbations qui seraient susceptibles d'entraîner des modifications de la régulation hormonale.

Il faut donc chercher un autre point d'action du PAS et nous allons envisager rapidement les *données expérimentales* pour tenter de dégager cette *action*.

Chez l'animal, l'administration de PAS entraîne manifestement des phénomènes de goitrigénèse. L'importance de ceux-ci est beaucoup moins intense que pour le prophylthiouracile par exemple qui semble 5 fois plus actif (WONG, HOGNESS et WILLIAMS, 1953). La glande est le siège des remaniements histologiques habituels aux antithyroïdiens de synthèse : réaction hyperplasique, augmentation de la hauteur des cellules de l'épithélium.

ANGEL, MAYER et MORTON (1955) ont réalisé une étude *in vitro* de l'hormonogénèse de coupes de thyroïde incubées avec du PAS. Celui-ci n'entraîne pas d'inhibition de l'accumulation de l'iode 131; par contre, les coupes voient diminuer leur capacité d'élaboration de DIT et de T₄.

Ces auteurs émettent donc l'hypothèse d'un trouble de l'hormonogénèse induit par le PAS, trouble qui pourrait se situer au niveau de l'incorporation organique de l'iode.

Cette hypothèse se trouve en accord avec le travail de KJERULF-JENSEN et WOLFFBRANDT (1951) qui avaient remarqué que l'hyperplasie thyroïdienne, induite par le PAS chez le rat, se trouvait jugulée par l'administration d'extrait thyroïdien, mais n'était pas influencée par l'apport d'iodure de Na.

Chez l'homme, EDWARDS, ROWLANDS et TROTTER (1954) apportèrent également un argument à cette hypothèse en montrant que la radio-activité thyroïdienne chutait de façon significative après l'administration de KClO₄ chez le sujet recevant du PAS.

Ces mêmes auteurs tirent une conséquence pratique de cette constatation : l'apparition de troubles thyroïdiens nécessite un traitement à base d'extrait thyroïdien et non d'iode.

Au cours de ce chapitre, nous avons relevé un certain nombre d'arguments en faveur d'une action antithyroïdienne du PAS. Nous pensons que cette action reste le plus souvent asymptomatique et qu'elle ne se révèle que chez un petit nombre de sujets. Le nombre réduit, qui a fait évoquer une coïncidence, traduirait à notre avis une prédisposition chez certains sujets. Ce problème a d'ailleurs été

soulevé, et à ce propos A. MEYER (in COULAUD, 1954) faisait remarquer que les troubles dus au PAS semblaient atteindre avec prédilection certaines régions d'endémie goitreuse.

En ce qui concerne l'influence éventuelle du PAS sur certains examens pratiqués dans l'exploration thyroïdienne, nous rappellerons que :

- le PBI ne nous a pas paru modifié;
- le réflexogramme a été trouvé allongé dans 8 cas sur 30;
- la fixation thyroïdienne n'est pas diminuée, au contraire même, on peut être amené à observer une courbe avec des chiffres à la limite supérieure de la normale;
- les liaisons entre les hormones et les protéines vectrices ne semblent pas modifiées;
- enfin l'étude de la répartition des composés sériques à l'aide des résines échangeuses d'ions montre parfois des anomalies avec augmentation soit des iodures, soit de la fraction contenant les hormones thyroïdiennes.

L'ACIDE PARA-AMINO BENZOÏQUE

Cet acide, encore désigné sous l'abréviation PABA, possède une formule chimique qui ne diffère du PAS que par l'absence d'un groupement hydroxyle.

MACKENZIE (1947) avait étudié chez le rat l'action goitrigène de ce composé et concluait que le PABA devait être rapproché des dérivés des thiocarbamides plutôt que de celui des sulfonamides. L'auteur se basait, à ce propos, sur l'importance de la réaction goitrigène obtenue par l'administration simultanée d'iodure au médicament.

FRANKLIN, CHAIKOFF et LERNER (1944) situent son mode d'action au niveau de la formation de DIT et de T_4 . LERNER et CHAIKOFF (1945) ont pu montrer que cette inhibition n'avait pas pour origine une action du PABA sur le système cytochrome-cytochrome oxydase, comme cela avait pu être suggéré à la suite des travaux de SCHACHNER et ses collaborateurs (1943).

Du point de vue clinique, l'idée d'une utilisation antithyroïdienne de cet acide a été exploitée par BERMAN (1945) chez 6 patients porteurs de thyrotoxicose. Cet auteur a remarqué une nette amélioration pondérale et cardiaque, et biologiquement il enregistrerait une normalisation du métabolisme de base et de la cholestérolémie. La posologie de 1,5 g par jour, 6 jours par semaine, était atteinte graduellement et la durée totale d'administration du produit était comprise entre 5 et 9 mois. Le recul de guérison après arrêt de la médication s'échelonnait entre 4 et 15 mois.

Malheureusement, ces résultats ne furent pas confirmés par d'autres auteurs (WILLIAMS, 1947; GOODWIN, 1949) et ce composé n'a pas été retenu dans le cadre des médications antithyroïdiennes habituellement employées. Ces propriétés sont cependant à connaître puisqu'il se trouve proposé au thérapeute, particulièrement dans certaines affections dermatologiques (nom commercial en France : Paraminan).

LES NEUROLEPTIQUES

Parmi les nombreux dérivés utilisables en thérapeutique, seule la chlorpromazine a fait l'objet d'une étude importante au sujet de son retentissement thyroïdien.

Le métabolisme de base est habituellement considéré comme non altéré par cette médication (FILK, 1955; BENNETT, 1961), c'est ainsi que l'on a même proposé son administration pour réaliser la sédation nécessaire à l'obtention d'un résultat valable correspondant bien aux conditions basales (SCHWARTZ, 1957; MUSELLA, 1960). Certains auteurs ont enregistré une baisse des valeurs comparées à celles des sujets non traités. Mais cet argument semble discutable, car c'est peut-être chez ces derniers que les chiffres n'avaient pas de signification physiologique.

Le cholestérol sanguin ne semble pas affecté par la chlorpromazine (BENNETT, 1961).

L'iode protéique n'est pas modifié à des doses thérapeutiques courantes (BENNETT, 1961; REICHLIN, 1959; FOLDES, 1960).

La fixation thyroïdienne de l'iode radio-actif ne semble pas influencée par ces mêmes doses (BENNETT, 1961; NEWMAN, 1958). Par contre, lorsque l'on utilise une posologie élevée, en psychiatrie par exemple, lors des cures de sommeil, on assiste à une élévation de la fixation iodée. Ce fait a été signalé par CRAMMER et POVER (1960) chez des patients recevant 300 mg par jour pendant 3 mois, et fut retrouvé par BLUMBERG (1963) avec des doses élevées de l'ordre de 300 à 1 200 mg par jour pendant 5 semaines.

Cette augmentation de la fixation peut sembler paradoxale à première vue à propos d'un composé dont l'action centrale dépressive est certaine; nous retrouverons une conclusion identique au cours des expériences animales.

Elle concorde parfaitement avec l'étude du *turn over de la thyroxine* qui n'est pas modifié par 100 mg par jour de chlorpromazine pendant 10 jours, mais se trouve très nettement augmenté après 30 jours à raison de 2 000 mg par jour (REICHLIN, 1959).

Le réflexogramme achilléen chez les patients recevant des neuroleptiques n'a pas été étudié à notre connaissance. M. L. DUC, dans sa thèse, rapporte l'observation d'un sujet qui présentait un allongement

du réflexogramme (420 millisecondes) au cours d'un surdosage à l'halopéridol, et où la normalisation fut obtenue 5 jours après l'arrêt du médicament.

On peut émettre l'hypothèse que le réflexogramme n'est peut-être pas ici le reflet d'un trouble du métabolisme thyroïdien, mais qu'il s'agit simplement de l'expression d'une perturbation musculaire primitive en rapport avec des mouvements électrolytiques ou avec des perturbations énergétiques.

Si les doses modérées n'entraînent probablement rien, on pouvait à priori prévoir que les doses « psychiatriques » devaient être responsables d'allongement du réflexogramme achilléen.

Or une enquête à ce sujet a été réalisée en milieu psychiatrique (M. DUC et R. ROYER, 1966). La mesure du réflexogramme a été effectuée chez 45 femmes et 35 hommes recevant de la chlorpromazine à des doses allant de 30 à 50 mg par jour. Il existe un raccourcissement très net et très significatif du réflexogramme achilléen dans cette série de sujets et particulièrement dans le groupe des hommes.

Du point de vue expérimental, il est absolument nécessaire de séparer les études réalisées après administration de courte durée, de celles qui se sont poursuivies pendant un temps assez long.

Nous constatons déjà la nécessité de cette distinction lors de l'étude de la consommation d'oxygène des animaux sous chlorpromazine; après une diminution de celle-ci, on assiste à une normalisation sous traitement.

La fixation thyroïdienne de l'iode 131 donne les mêmes différences : elle est trouvée normale (ARON, 1955) ou abaissée (MILCOU, 1957; SAMEL, 1958; MAROCCO, 1953) en cas d'administration de courte durée. Par contre, un certain nombre d'expériences prouvent une nette augmentation de la fixation après traitement dépassant une quinzaine de jours (REISS, 1958; ARVAY, 1960). Ces observations ont d'autant plus de valeur qu'elles ont enregistré également une diminution dans un premier temps, il ne s'agit donc pas d'un résultat dû à un protocole différent. WISEMAN (1962) ne trouve pas d'augmentation secondaire, mais seulement un retour à la normale (après avoir obtenu une diminution de 40 % de la fixation qui persistait au 12^e jour du traitement).

Les observations de MILCOU (1957), ARVAY (1960 et 1962) font état de constatations identiques sur le plan histologique : aspect de repos thyroïdien avec aplatissement de l'épithélium et surcharge colloïde dans un premier temps, aspect d'hyperactivité par la suite.

De ces travaux expérimentaux, il semble possible de préciser l'influence de la chlorpromazine sur la fonction thyroïdienne. Celle-ci aurait lieu en deux temps : hypo-activité suivie d'une phase d'hyper-activité.

Comment expliquer cette évolution biphasique? Nous n'avons trouvé aucune réponse à cette question.

Celle-ci est d'autant plus difficile à fournir qu'il nous est impossible de situer le *mécanisme d'action des neuroleptiques*.

MILCOU (1957) semble trouver une diminution du contenu thyroïdienne de l'hypophyse de rat, mais en fait il est impossible de savoir s'il s'agit d'une diminution de la sécrétion de TSH ou d'une diminution de la sensibilité thyroïdienne à la TSH. MAROCCO (1953) constate que la TSH exogène ne semble pas inactivée par la chlorpromazine chez le cobaye, alors que SCHAUMKELL (1955) aboutit à la conclusion inverse chez le rat. Nous retrouvons donc toujours ce problème des divergences de comportement des espèces animales, ce qui rend vaine toute application à la clinique humaine comme le font remarquer honnêtement MAYER, KELLY et MORTON (1956). Ces auteurs ont étudié *in vitro* l'influence du Largactil et de la Réserpine sur des coupes de thyroïdes. Ils trouvent dans ce cas que la chlorpromazine n'entraîne pas d'inhibition de l'incorporation organique de l'iode 131.

Il est donc impossible d'apporter une conclusion définitive à ce mécanisme d'action, peut-être se situe-t-il à deux niveaux, central et thyroïdien. Le fait le plus intrigant reste l'évolution diamétralement opposée au cours du temps.

Cette constatation pose le problème de l'opportunité de l'utilisation de la chlorpromazine au cours des dysthyroïdies.

Nous n'insisterons pas sur son utilisation au cours du myxœdème, qui est réputée comme dangereuse et peut conduire à un coma hypothermique (JONES et MEADE, 1964).

Dans la lutte contre l'hyperthyroïdie, la chlorpromazine a été conseillée comme médication d'appoint (PERRAULT et KLOTZ, 1952; GLEIZES, 1954; GILBERT-DREYFUS, 1955; BRICAIRE, 1957); cependant, les résultats ne sont pas toujours convaincants (LOVEI, 1959) et on lui préfère habituellement la Réserpine.

La meilleure indication reste incontestablement le traitement de la crise thyrotoxique post-opératoire; dans ce cas, elle fait partie d'une technique d'hibernation (HUNTER, 1955).

Une série d'études récentes a été consacrée à une autre phénothiazine, la *perphénazine* (TRILIFAN).

CRANSWICK, SIMPSON et NIES (1962) ont signalé une élévation marquée du PBI chez 11 patients sur 32 traités chroniquement par cette médication. Ceci est confirmé par OLTMAN et FRIEDMAN (1963) chez 13 malades traités pendant 8 à 50 mois. Dans un cas, le PBI atteignait 17 gamma/100 ml, il se trouvait 5 fois entre 10 et 12 gamma et 7 fois entre 8 et 10 gamma.

Ces derniers auteurs ont étudié les liaisons entre T_4 et les protéines vectrices, et dans les 5 cas où cette estimation fut réalisée, ils constatèrent une augmentation de TBG- T_4 .

Dans tous ces cas, l'élévation du PBI ne s'accompagnait d'aucun signe clinique d'hyperthyroïdie; la cholestérolémie était normale et le

métabolisme de base montrait une grande dispersion des valeurs (comprises entre -25 et $+15$ %).

Il faut insister sur le fait que l'élévation du PBI est loin d'être constante, comme le suggèrent déjà les publications antérieures, ainsi que l'étude de AYD (1963) qui ne l'a jamais constatée pour sa part.

Récemment, OLTMAN et FRIEDMAN (1964) ont complété leur premier travail par une plus vaste enquête : sur un autre groupe de plus de 200 malades recevant de la perphénazine, ils ne retrouvent l'élévation du PBI que chez 19 sujets dont 12 étaient ou avaient été considérés comme hyperthyroïdiens.

En résumé, l'administration de phénothiazines peut entraîner des perturbations des épreuves biologiques explorant la fonction thyroïdienne.

Ces perturbations sont surtout évidentes lors de l'emploi de doses élevées et en particulier prolongées. Après une phase où l'on assiste à la dépression, il se produit un « effet thyrotrope » qui peut conduire à un tableau biologique d'hyperthyroïdie :

- élévation nette de la courbe de fixation thyroïdienne;
- élévation possible mais rare du PBI;
- augmentation du turn-over de la thyroxine;
- raccourcissement du réflexogramme achilléen.

LA PHÉNYLBUTAZONE

La 3,5-Dioxo-1,2,-diphényl-4n-butylpyrazolidine (Butazolidine ou Phénylbutazone) exerce incontestablement une action sur la glande thyroïde autant chez l'animal que chez l'homme.

Chez l'homme, plusieurs cas de goitres apparus au cours d'un traitement antirhumatismal ont été décrits.

Il s'agit de goitre simple (KRUSKEMPER, 1955) ou de myxœdème (MORGANS et TROTTER, 1955; BRAKIER, 1961). Il existe parfois un goitre préalable qui se trouve aggravé par la thérapeutique, comme dans l'observation de KRUSKEMPER.

La fréquence d'apparition semble assez réduite, c'est ainsi que sur 386 sujets, ARDEN (1954) ne retrouve qu'un seul cas. Mais il s'agissait de personnes traitées pendant un laps de temps assez court, et il n'est pas impossible que ce chiffre soit en dessous de la réalité. En effet, la date d'apparition par rapport au début du traitement est extrêmement variable puisqu'elle va de 2 mois à 10 ans. Cette latence extrême pose la question de la certitude de l'intervention de la phénylbutazone dans l'éclosion du goitre. Qu'il existe une prédisposition chez les sujets atteints, ceci est bien entendu toujours possible, mais l'action goitrigène est incontestable comme le montrent certaines

observations dans lesquelles l'arrêt du traitement entraîne une régression du volume thyroïdien. Dans leur cas, MORGANS et TROTTER voient de nouveau le goitre réapparaître à la deuxième administration de phénylbutazone, alors qu'entre temps celui-ci avait totalement régressé par l'arrêt du traitement. Chez un sujet porteur d'un rhumatisme psoriasique, BENEDEK a noté une nette augmentation du pouvoir goitrigène de la phénylbutazone par association à de la vitamine A.

Le métabolisme de base n'a pas montré de variations significatives à CHITI et CAPPONI (1955) dans une étude portant sur 10 sujets normaux et 5 hyperthyroïdiens.

Le cholestérol sanguin total ne semble pas affecté par la drogue (BENEDEK, 1962) même dans un cas où il existait par ailleurs des signes francs de myxœdème (BRAKIER, 1961).

L'iode protéique plasmatique fournit des résultats fort variables. Tantôt il augmente, tantôt il diminue, ou bien il reste constant par rapport aux valeurs antérieures au traitement (BATTAGLIA, 1961). Mais il semble que la variation la plus fréquente soit une tendance à la baisse (HANSEN, 1962).

Nous n'avons pas eu connaissance de publications sur les variations du *réflexogramme achilléen* sous l'influence de la phénylbutazone.

L'épreuve de fixation à l'iode 131 est certainement l'examen de routine le plus nettement perturbé. Aucun auteur ne s'inscrit en faux contre la diminution de la fixation thyroïdienne qui est habituellement rencontrée. Cet effet se produit non seulement lorsqu'apparaît un trouble thyroïdien, mais également chez tout sujet normal recevant de la phénylbutazone. Il s'agit d'une modification précoce, déjà nette entre le 3^e et le 7^e jour de traitement, et dont l'intensité est diversement appréciée. HANSEN (1962) estime que la baisse du maximum de fixation est de l'ordre de 20 % des chiffres de départ, mais après 3 jours de traitement GREEN et ses collaborateurs (1953) trouvent une baisse allant jusqu'à 93 % à la 24^e heure. Ces mêmes auteurs constatent que même l'hyperthyroïdien réagit de façon identique à la phénylbutazone.

En ce qui concerne cette drogue, et contrairement à d'autres, nous disposons d'études de la cinétique de l'iode marqué qui montrent bien qu'il s'agit d'une diminution globale de l'incorporation thyroïdienne (BATTAGLIA, 1961; KRUSKEMPER, 1955).

Parallèlement à cet effet, il se produit également une *diminution du PBI^{131}* avec baisse du taux de conversion (BATTAGLIA, 1961; HULLIGER, 1960).

La clearance urinaire de I^{131} a été trouvée augmentée dans les quelques cas où elle fut mesurée; néanmoins il serait nécessaire de disposer d'études complémentaires (CASTENFORS, 1957).

L'épreuve à la TSH a été réalisée par LINSK (1957), elle normalise totalement les courbes de fixation malgré l'administration conjointe

de phénylbutazone. Ce fait est intéressant et possède une incidence sur les hypothèses émises pour expliquer le mécanisme d'action de la drogue.

Dans un seul cas, le test au perchlorate fut réalisé, il s'agit de l'observation de MORGANS et TROTTER (1955), dans laquelle sa positivité pourrait faire conclure à une action au niveau de l'organification de l'iode. Bien que chez ce même malade le test se négative après 24 heures d'arrêt du traitement, nous ne pensons pas qu'il faille retenir cette notion, car les auteurs eux-mêmes ne purent obtenir le même résultat chez 5 patients traités soit de façon aiguë, soit chroniquement par la phénylbutazone aux mêmes doses.

Nous ajouterons enfin que dans certains cas, une normalisation spontanée de la courbe de fixation a lieu, malgré la continuation du traitement.

L'action de la phénylbutazone semble donc un fait acquis par un certain nombre de publications concordantes. Mais nous devons cependant citer l'étude de KLEIN (1956) qui l'administra par voie orale (600 à 1 200 mg par jour) pendant 8 à 28 jours chez 13 femmes euthyroïdiennes et n'observa aucune modification du tour de cou, du métabolisme de base, de la fixation thyroïdienne (aux 6^e, 24^e et 48^e heures), du PBI¹³¹ et du PBI¹²⁷. Par comparaison aux autres séries, cet auteur aurait dû enregistrer les modifications précédemment énoncées. Il émet l'hypothèse que la discordance est due à la différence de la voie d'introduction du médicament, les autres auteurs utilisant la voie parentérale.

Cette constatation comporte des conséquences sur le mécanisme d'action antithyroïdienne de la phénylbutazone que nous allons essayer d'envisager à présent.

Mécanisme d'action de la phénylbutazone sur la thyroïde

Nous ne nous étendrons pas longuement sur les données expérimentales animales, dont certaines ne font que confirmer les observations humaines. Le problème se circonscrit toujours aux deux éventualités : l'action est-elle centrale ou périphérique?

En faveur d'une action centrale, nous avons déjà évoqué le test positif de stimulation à la TSH exogène.

Contre cette hypothèse, nous relevons le travail de BORCHI (1954) qui trouve que la phénylbutazone n'inhibe pas les modifications histologiques hypophysaires induites par le propylthiouracile chez le rat. En fait, cet argument nous semble peu valable, car il ne tient pas compte de la puissance respective de chacune des drogues, dont la plus importante est certainement celle de l'antithyroïdien de synthèse.

Des études réalisées soit par administration *in vitro* de phénylbutazone, soit avec des sérums de malades traités semblent démontrer

une augmentation de la fraction thyroïdienne libre : augmentation de T_4^* dialysable et de la quantité de T_3^* fixée par les érythrocytes (HANSEN, 1962; BENMILLOU, 1962).

On retrouve donc le schéma désormais familier : l'élévation de T_4 libre freine la sécrétion de TSH, d'où diminution de fixation thyroïdienne avec réduction de la synthèse hormonale et fonctionnement du système hypophyso-thyroïdien à un palier inférieur à la normale.

Mais dans ces conditions, pourquoi se produit-il un goitre dans certains cas?

D'autre part, la petite quantité de T_4 libre qui se trouve en excès ne peut en aucune façon expliquer la baisse de fixation des hyperthyroïdiens qui échappent au mécanisme du feed-back, ce qui est à l'origine du test de freinage de WERNER.

Force est donc de rechercher une autre action, périphérique de la phénylbutazone, d'autant que EGER (1955) trouve au niveau des hypophyses de rats traités des « cellules de thyroïdectomie ».

Nous n'avons pas trouvé d'arguments permettant d'envisager formellement un trouble de l'hormonogénèse. La seule hypothèse avancée est celle de SCOTT, FRERICHs et REILLY (1953) qui pensent que la phénylbutazone se combine directement avec l'iodure pour former un complexe rendant ce dernier inutilisable par la thyroïde. Le goitre serait donc identique à celui de la carence iodée avec cette différence que la réaction hypophysaire ne pourrait se traduire au niveau de la thyroïde que par une augmentation de son volume. Ceci expliquerait l'absence de diminution du goitre par l'administration de Lugol (BRAKIER, 1961).

Cependant cette hypothèse n'est pas certaine, car les conclusions de SCOTT peuvent être critiquées en raison du protocole expérimental (l'oxydation de I^- peut être simplement due à l'eau utilisée comme solvant).

Ainsi donc le mécanisme d'action de la phénylbutazone sur la thyroïde n'est pas encore clairement défini : il n'en est pas moins certain pour autant et se traduit sur le plan pratique par :

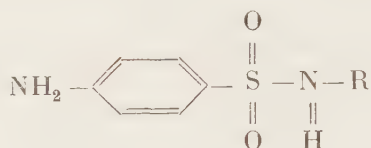
- une diminution possible du PBI;
- une baisse constante des chiffres de la fixation thyroïdienne de l'iode isotopique, du moins quand le médicament est administré par voie parentérale;
- une baisse du PBI^{131} ;
- ces perturbations peuvent être corrigées par la TSH exogène;
- le MB et le cholestérol ne semblent pas affectés.

Enfin, sur le plan clinique, dans un nombre réduit de cas, un goitre avec ou sans signes d'hypothyroïdie, peut apparaître. Selon KOUTRAS (1964), des conclusions identiques semblent être applicables à l'oxyphénylbutazone (TANDERIL).

LES SULFONAMIDES

L'introduction des sulfamides anti-infectieux en thérapeutique a constitué une très grande acquisition médicale, néanmoins leur utilisation a beaucoup diminué depuis l'apparition d'antibiotiques plus récents. Il n'en est pas de même pour le groupe des sulfamides antidiabétiques très largement employés; l'étude du retentissement thyroïdien de ces composés est donc très intéressante.

La formule chimique générale est la suivante :



Selon la nature du radical R, nous obtenons un certain nombre de sulfamides anti-infectieux; les composés hypoglycémians possèdent des formules voisines.

Les premières études du retentissement des sulfonamides sur la fonction thyroïdienne ont porté sur les composés à action anti-infectieuse et ont donné lieu aux publications classiques de ASTWOOD (1943), FRANKLIN (1943 et 1944), MAC KENZIE (1943) et STANLEY (1947).

Ce dernier auteur a montré que la sulfadiazine entraîne une diminution de la fixation thyroïdienne de l'iode marqué dont l'importance est cependant modeste, puisque cette action n'est que de l'ordre de 5 % de l'effet obtenu par le thiouracile.

Le mode d'action des sulfonamides sur la thyroïde est certainement différent de celui des thionamides comme le suggèrent un certain nombre de travaux expérimentaux. Par exemple, à l'inverse du thiouracile, la sulfaguanidine voit ses propriétés goitrigènes nettement potentialisées par l'administration d'iodure chez le rat (MAC KENZIE, 1947), ceci est également retrouvé par MILNE (1962) qui estime que cette potentialisation est de l'ordre de 10^3 .

Nous ne nous étendrons pas plus longuement sur les dérivés anti-infectieux dont l'utilisation clinique est en général intermittente et a donc toutes les chances d'être sans conséquence pratique.

Par contre, le problème d'une action antithyroïdienne des sulfamides hypoglycémians est beaucoup plus intéressante en raison de leur utilisation très répandue et surtout de leur administration chronique. Le clinicien peut ainsi être amené à se demander si tel composé hypoglycémiant n'est pas responsable d'un tableau évocateur d'hypothyroïdie chez un diabétique traité par les sulfamides.

Dans une telle éventualité, il est intéressant de savoir si les examens de routine pourront servir d'appréciation de la fonction

thyroïdienne ou s'ils peuvent être perturbés par les sulfanomides en dehors de toute dysthyroïdie.

La première question qui se pose donc est celle de l'incidence clinique des hypoglycémiants; nous allons essayer d'y répondre à l'aide des publications relevées dans la littérature.

Les arguments positifs consistent en quelques observations classiques :

En 1957, MONTENERO d'une part, MAMOU d'autre part ont rapporté chacun un cas de myxœdème après traitement au Tolbutamide. Dans le cas de MAMOU, l'aspect clinique était évident; les premiers signes débutèrent 30 jours après le début du traitement et l'auteur assista à une disparition totale de l'hypothyroïdie après l'arrêt des sulfamides. Mais cet arrêt fut suivi de l'administration d'une protéine iodée, ce qui élimine la preuve formelle que le myxœdème était bien dû à la médication hypoglycémiante. L'observation de MONTENERO doit être interprétée avec réserve puisqu'il s'agissait d'un sujet ayant fait l'objet d'une thyroïdectomie partielle dans ses antécédents.

En 1959, CASTELMAN et KIBBEE rapportèrent une observation beaucoup plus discutable. Il s'agissait d'une femme de 72 ans porteuse d'un goitre depuis 37 ans, qui avait subi une thyroïdectomie « totale » 4 ans auparavant. Depuis l'intervention, la malade avait reçu de l'extrait thyroïdien qui fut ensuite arrêté 5 mois avant sa mise en observation. Plusieurs mois avant cette dernière, du Tolbutamide fut prescrit pour un diabète récemment apparu (bien que certaines précisions manquent, il est évident que chronologiquement l'arrêt de l'extrait thyroïdien et le début du Tolbutamide furent probablement très proches).

L'apparition d'une hypothyroïdie dans de telles conditions ne peut absolument pas être imputée valablement au sulfamide hypoglycémiant.

Enfin, UHRY, CALMETTE-RAMON et MARCEL rapportent l'observation anatomique d'un diabétique traité par Tolbutamide. Ce malade ne présentait aucun signe clinique, mais l'autopsie pratiquée à la suite d'un décès par infection intercurrente mit en évidence une hyperplasie conjonctive et des images d'hypersecretion thyroïdienne.

Nous avons eu l'occasion d'observer personnellement une malade âgée de 55 ans, dont l'histoire clinique peut se résumer ainsi :

Il s'agit d'une diabétique (depuis 10 ans) traitée par l'insuline, puis par l'association insuline-biguanide. Cette association a amené une telle réduction de la dose d'insuline qu'un essai de traitement par biguanide et sulfamide est tenté. La dernière médication a consisté en un dérivé du thiadiazole (1395 Th), à raison de 3 comprimés par jour.

Après 6 mois, la patiente présente des modifications cliniques qui font évoquer l'hypothyroïdie : pâleur marquée du facies qui est devenu bouffi,

chute des cheveux, signe de la queue du sourcil, importante asthénie physique.

La langue est assez grosse, le pouls à 80/mn, la T. A. à 17/10.

Avant la sulfamidothérapie, la constipation était déjà notée, il n'y avait aucune modification de la voix.

Investigations biologiques :

- Lipidémie totale : 11,32 g/l.
- Cholestérolémie : 3,20 g/l (3,45 g/l avant le sulfamide).
- Le PBI n'est pas dosé à ce moment.
- L'E. C. G. montre un « microvoltage relatif ».
- Le MB est sans valeur en raison d'une infection génitale fébrile (salpingite, V. S. à 69/108 mm pour les deux premières heures) et fut évalué à + 32 % du chiffre normal.
- L'épreuve de fixation à l'I¹³¹ est la suivante :
 - 1^{re} heure : 13 %,
 - 4^e heure : 26 %,
 - 1^{er} jour : 41 %,
 - 4^e jour : 45 %.

Un test au thiocyanate est effectué le 4^e jour et n'entraîne aucune modification significative de la radio-activité thyroïdienne.

L'infection génitale impose un retour à l'insuline et un arrêt de la médication orale.

La malade est revue 3 mois après l'arrêt du sulfamide.

L'état clinique reste inchangé, la malade est toujours pâle, on retrouve le goitre dont le volume est assez comparable à la première observation. La nouvelle fixation est absolument superposable à la précédente et la clearance thyroïdienne est normale.

Les autres examens biologiques sont les suivants :

- Lipidémie totale : 10,84 g/l.
- Cholestérolémie totale : 3,67 g/l.
- PBI : 4,7 gamma/100 ml.
- Métabolisme de base sous sédatifs : + 12 %.

Que penser du rôle de la médication hypoglycémiante dans la genèse des signes cliniques et du goitre? Il est impossible d'éliminer formellement une action au moins favorisante du sulfamide; l'absence de régression après arrêt du traitement laisse cependant planer un doute.

Le nombre réduit de telles observations par rapport à l'utilisation considérable de sulfamides leur enlève toute signification statistique, alors qu'à l'inverse nous disposons d'études d'ensemble qui ne signalent aucun trouble thyroïdien.

Nous devons cependant signaler, avant d'envisager ces dernières, une récente publication de HUNTON, WELLS et SKIPPER (1965) qui ont repris le problème sur un plan plus vaste. Ces auteurs ont étudié deux groupes de diabétiques, dans l'un (220 sujets) il s'agit de patients recevant des sulfamides, dans l'autre (229 sujets) les malades furent

traités par le régime seul, l'insuline ou les biguanides. Du point de vue clinique, une suggestion d'hypothyroïdie fut trouvée dans 87 cas sur 220 pour le groupe traité aux sulfamides (chlorpropamide ou tolbutamide) et dans 51 cas sur 229 dans le groupe témoin.

Mais en opposition avec les travaux concernant la responsabilité éventuelle des sulfamides hypoglycémiant dans l'apparition de signes cliniques, nous citerons deux enquêtes menées sur une vaste échelle.

— KIRTLEY, en 1957, rapporte les résultats obtenus par l'utilisation du carbutamide chez 7 193 sujets. La médication a entraîné des effets secondaires dans 389 cas (soit 5,36 %) parmi lesquels une seule observation d'hypothyroïdie fut notée. La durée du traitement n'est pas précisée dans cette étude, ce qui est regrettable.

— BERNHARD, en 1965, fait état d'une enquête portant sur 9 214 diabétiques traités par le carbutamide ou le tolbutamide pendant 6 ans. Aucune manifestation thyroïdienne ne fut observée.

Nous pensons qu'il est important de signaler que ces deux enquêtes, dont la valeur est incontestable, peuvent être critiquées sur un point de détail : il s'agit d'observations recueillies dans le but d'étudier la tolérance générale aux drogues, ainsi que leur effet hypoglycémiant. Il n'est pas impossible que des hypothyroïdies aient échappé, nous n'en voulons pour argument que la fréquente méconnaissance de l'hypothyroïdie primitive.

Cependant d'autres publications, où nous trouvons les effets secondaires très minutieusement étudiés, semblent confirmer les deux statistiques précédentes. Nous portons sur le tableau suivant les résultats obtenus avec le Tolbutamide et rapportés en 1957 :

Publications	Nombre de cas	Durée du traitement	Signes cliniques de dysthyroïdie
Marble	58	+ de 8 mois	0
Sherry	75	1 à 12 mois	0
Sugar	109	+ de 2 mois	0
Beaser	90	10 mois	0
Dolger	500	3 mois à 1 an	0
Stotter	550	plusieurs mois	0

Ceci nous donne au total 1 382 essais, pendant une durée de traitement allant de 1 mois à 1 an, sans aucun trouble thyroïdien clinique.

Il en est de même pour les 131 malades de MARBLE qui ont reçu du Carbutamide pendant 8 mois ou plus.

En 1959, un symposium sur le chlorpropamide (commercialisé en France sous le nom de Diabinèse) permet de conclure également à une absence de dysthyroïdie chez les 1 392 sujets traités pendant une période variable allant jusqu'à 13 mois.

La même année, DOBSON, OWEN, WELLER rapportent séparément leurs expériences qui nous donnent un total de 103 malades traités par Métahexamide pendant 3 semaines à 4 mois. Aucun trouble thyroïdien ne fut noté dans ces trois publications.

Que conclure de cette étude? Nous pensons qu'il est bien difficile d'affirmer que les sulfamides hypoglycémiantes peuvent être à l'origine de troubles cliniques de la fonction thyroïdienne. Il est assez significatif de rappeler que HUNTON et collaborateurs trouvent chez leur témoin 51 malades répondant à des critères d'hypothyroïdie. Ces auteurs font remarquer l'apparence clinique de certains diabétiques qui fait évoquer assez souvent un hypométabolisme, et cette constatation est effectivement partagée par tout médecin qui a fréquenté un nombre important de malades.

Du point de vue biologique, nous allons trouver au contraire certaines modifications induites par les sulfamides hypoglycémiantes.

— *La cholestérolémie* est ici un examen sans valeur puisque l'équilibration du diabète et le régime vont l'influencer. C'est ainsi que HAMVI et ses collaborateurs (1959) donnent sous réserve la cholestérolémie moyenne de 54 diabétiques : avant traitement, le chiffre moyen est de 2,64 g/l, après 4 à 50 jours de chlorpropamide la valeur moyenne passe à 2,32 g/l. Les mêmes auteurs trouvent une variation négligeable avec le métahexamide : la cholestérolémie moyenne est estimée à 2,38 g/l avant et à 2,25 g/l après 7 à 120 jours de traitement (moyenne réalisée chez 43 malades).

SKINNER (1959), utilisant également la chlorpropamide chez 22 patients, trouve une baisse assez nette du cholestérol qui fut de l'ordre de 50 mg/l en moyenne dans 9 cas. Cet auteur pense que la variation de la cholestérolémie est sans rapport avec l'effet hypoglycémiant.

Dans l'observation de MAMOU, citée antérieurement, les variations de la cholestérolémie furent les suivantes :

3,65 g/l avant traitement,

4,59 g/l après 30 jours de sulfamide (le sulfamide en cause n'est pas précisé), le traitement arrêté, on obtient 3,25 g/l après 10 jours (mais le malade a reçu entre temps une protéine iodée).

Nous pensons que cette observation unique ne modifie en rien la conclusion générale faite par de nombreux auteurs: *la cholestérolémie ne peut pas être retenue comme reflet d'une action thyroïdienne des sulfamides hypoglycémiantes.*

— *Le métabolisme de base* : l'influence du carbutamide et du tolbutamide a été étudiée par MAC GAVACK et ses collaborateurs (1956 et 1957).

La lecture de leurs travaux permet de conclure :

— que l'administration de courte durée de ces drogues (même à raison de 4 g par jour) n'entraîne aucune modification du MB;

— qu'après 43 semaines de traitement à raison de 2 g par jour, 2 malades sur 16 présentent un métabolisme inférieur à la normale de 10 %.

Le chlorpropamide prescrit à 90 patients pendant 3 mois donne des chiffres de métabolisme basal dispersés entre — 19 % et + 33 % par rapport à la normale (CARDONNET, 1959).

Chez 13 malades recevant du métahexamide pendant une moyenne de 3 mois, aucune variation du métabolisme ne fut enregistrée.

— *L'iode protéique* a fait l'objet d'études plus nombreuses.

Après 5 semaines de carbutamide, on note dans certains cas une baisse du PBI, alors que cela se produit une seule fois sur 9 avec le tolbutamide (BROWN et SOLOMON, 1956). Pour MAC GAVACK, les variations du PBI sous tolbutamide sont sans signification statistique. Il est simplement possible de dire que parfois l'iode protéique a des valeurs inférieures à la normale.

Le chlorpropamide n'influence pas statistiquement le PBI (SKINNER, 1959; HAMVI et KRUGER, 1959); cependant, certains auteurs font remarquer que si les chiffres moyens varient peu, quelques observations montrent des valeurs nettement inférieures à la normale (CARDONNET, 1959; SKINNER, 1959).

HUNTON (1965) fait des conclusions inverses des auteurs précédents. Le PBI est trouvé inférieur à 4 gamma/100 ml chez 30 des 87 malades porteurs de signes d'hypothyroïdie, alors que ceci n'eut lieu que chez 8 sujets sur 51 chez les témoins. Statistiquement, les auteurs estiment que la différence est significative.

Le métahexamide n'a montré aucune action sur le PBI dans 34 cas traités pendant 7 à 120 jours (HAMVI, 1959).

— *L'épreuve de fixation à l'iode 131* est en fin de compte le seul examen biologique nettement perturbé. Encore ces perturbations n'apparaissent-elles qu'avec certains sulfamides et ne semblent pas se produire avec d'autres médications plus récentes.

Le carbutamide, utilisé très largement, entraîne une diminution de la radio-activité thyroïdienne (DUNCAN, 1956; KINSELL et coll., 1956; BROWN et SOLOMON, 1956). Cet effet se produit rapidement dès le 4^e jour (RENOLD et coll., 1956).

L'hypofixation peut être assez prononcée puisque, chez les trois malades de KINSELL, le pourcentage de radio-activité à la 24^e heure était inférieur à 10 % (2 % dans un cas).

MAC GAVACK et ses collaborateurs ont étudié les variations de la fixation à la 24^e heure en fonction de la durée d'administration du carbutamide (posologie journalière de l'ordre de 1 à 2 g) :

- après 3 semaines de traitement, il se produit une baisse de la fixation d'environ 20 %;

- après 9 semaines, cette diminution est d'environ 56 %;

- mais après 19 à 22 semaines, la fixation est de nouveau normale. Ce travail, désormais classique, a fait évoquer une action transitoire du carbutamide avec normalisation des valeurs de fixation malgré la persistance du traitement.

Nous n'avons connaissance d'aucun travail venant confirmer ces données intéressantes; ceci est regrettable, car ces conclusions ont été faites à propos de 4 malades et nécessiteraient une prospection plus vaste et une étude cinétique de la courbe de fixation thyroïdienne pour acquérir toute leur valeur.

L'action du *tolbutamide* a été jugée par comparaison avec celle du carbutamide.

Nous pouvons formuler la conclusion générale que le *tolbutamide* entraîne souvent une diminution de la fixation, mais que cette baisse est beaucoup moins marquée qu'avec le carbutamide (RENOLD et coll., 1956; BROWN, 1956; MORTIMORE, 1956). Cette altération de la fixation thyroïdienne est inconstante et lorsqu'elle se produit, certains auteurs estiment que les variations ne sont pas significatives (MAC GAVACK, 1956).

Le *chlorpropamide* ne semble entraîner aucune modification significative de la fixation thyroïdienne de l'iode 131 (ALVI, 1959; REYES, 1959; HAMVI, 1959) où dans certains cas il produit une diminution qui n'excède pas 15 % des chiffres normaux (SUGAR, 1959; SKINNER, 1959).

CARDONNET et ses collaborateurs ne trouvent aucune modification des chiffres de fixation à la 2^e et à la 24^e heure chez 8 sujets ayant reçu de *chlorpropamide* pendant 3 mois, alors que le carbutamide avait entraîné préalablement une chute de la radio-activité thyroïdienne.

L'étude de la fixation après *métahexamide* ne montre aucune modification évidente (HAMVI, 1959; BAUER, 1959).

En résumé, nous aboutissons aux conclusions suivantes : les sulfamides hypoglycémiants entraînent parfois une diminution de la radio-activité thyroïdienne :

- il s'agit essentiellement du *carbutamide*;

- le *tolbutamide* exerce une action beaucoup plus inconstante et en général non significative;

- il en est de même pour certains autres dérivés : *chlorpropamide* et *métahexamide*.

La « captation » thyroïdienne des iodures n'étant pas influencée, l'action des sulfamides hypoglycémiants pourrait se situer au niveau de l'organification de l'iode.

En effet, HANNO et AWWAD (1962) trouvent un test au KClO_4 positif chez 5 sujets sur 10 recevant du tolbutamide depuis plus de 6 mois. L'influence de la médication est incontestable puisque ce test se négative 10 jours après l'arrêt du traitement (dans un cas le test était toujours positif au 10^e jour, mais négatif 1 mois après).

SKINNER (1959) trouva un test au thiocyanate négatif après chlorpropamide.

Dans l'observation que nous avons rapportée plus haut, ce test fut également négatif, malgré l'apparition de troubles cliniques et une courbe de fixation ascendante.

— *Le réflexogramme achilléen* ne peut nous être d'une quelconque utilité dans le problème qui nous occupe, car il semble influencé par le diabète (M. L. DUC, 1965; BEARDWOOD, 1964). Nous ne pouvons suivre dans leurs conclusions HUNTON et ses collaborateurs qui nient toute intervention de l'équilibre du diabète dans cet examen et estiment qu'un allongement est le reflet d'un hypofonctionnement thyroïdien.

Pour terminer, nous signalerons qu'en aucun cas l'administration de sulfonamides ne modifie le profil biologique d'une hyperthyroïdie (ALVI, 1959; BERGENSTAL et coll., 1957).

Il est possible qu'à l'inverse les tests de la fonction thyroïdienne s'aggravent chez un patient préalablement hypothyroïdien. Ceci est suggéré par une observation de DUNCAN (1956) où le traitement thyroïdien substitutif dut être augmenté au moment de l'administration de carbutamide, la dose antérieure était redevenue suffisante après arrêt du sulfamide.

Du point de vue expérimental, il est remarquable d'observer avec quelle facilité on peut produire des modifications thyroïdiennes en administrant des sulfamides, hypoglycémiants ou non. Ces altérations sont appréciées expérimentalement par le poids des thyroïdes et leur histologie.

Une augmentation pondérale de la thyroïde est observée chez le rat après administration de : sulfaguandine, sulfathiazole, sulfapyridine, sulfadiazine, sulfanylurée, sulfaxidine, sulfanilamide (ASTWOOD, 1943; MAC KENZIE, 1943; BROWN et SOLOMON, 1958).

Des conclusions semblables peuvent être formulées chez le rat soumis au *carbutamide* (ANDERSON, 1956; KUUSISTO et ANTILA, 1956; V. HOLT, 1956; WRENSHALL, 1957; HOUSSAY, 1957; BROWN et SOLOMON, 1958; TRANQUADA, 1960).

Chez l'animal, comme chez l'homme, le carbutamide semble avoir un rôle assez particulier, car le *tolbutamide* ne modifie pas le poids de la thyroïde (HOUSSAY, 1957; WRENSHALL, 1957).

Histologiquement, les sulfonamides entraînent une hyperhémie et une hyperplasie thyroïdiennes, les cellules épithéliales augmentent de hauteur, la colloïde est nettement diminuée. Ces images histologiques correspondent à une stimulation hypophysaire comme le prouvent l'absence de réaction chez les animaux hypophysectomisés et la présence de « cellules de thyroïdectomie » au niveau des hypophyses animales (ASTWOOD, 1943; V. HOLT, 1956).

Ces réactions pondérales et histologiques sont inhibées par l'administration de L-Thyroxine (MAC KENZIE, 1943; WRENSHALL, 1957).

L'administration d'iode donnerait des résultats variables selon le sulfamide utilisé : aucune inhibition de la goitrigénèse pour les sulfamides non hypoglycémiant (BROWN, 1958), diminution de volume avec le carbutamide (MAC KENZIE, 1943). Ce dernier résultat semble en contradiction avec la notion d'un trouble de l'organification de l'iode suggéré par HANNO. En fait, il est probable qu'il se produit un blocage incomplet de l'hormonogénèse, ce blocage est alors corrigé par un apport supplémentaire en iode.

Quant à la différence importante entre les résultats cliniques et l'expérimentation animale, l'éventualité d'une prédisposition particulière du rat vis-à-vis des médications étudiées est à rejeter. Des modifications identiques peuvent être obtenues chez le chien, le poulet, le cobaye et la souris (MAC KENZIE, 1943).

Nous pensons qu'il faut simplement incriminer les doses expérimentales qui ne correspondent absolument pas à la posologie utilisée en pathologie humaine. Ces doses dépassent en général 10 fois à 20 fois celles utilisées en diabétologie.

En conclusion, l'action des sulfamides hypoglycémiant peut se résumer ainsi :

- l'incidence clinique goitrigène ou myxoédémateuse est minime et il est impossible d'exclure l'hypothèse d'une simple coïncidence;
- le métabolisme basal ne semble pas modifié;
- l'iode protéique peut être abaissé,
- l'épreuve de fixation à l'iode ¹³¹ peut donner des chiffres plus bas que la normale à la 24^e heure;
- la cholestérolémie totale et le réflexogramme achilléen ne peuvent être retenus pour apprécier la fonction thyroïdienne d'un diabétique.

Ces conclusions sont essentiellement valables pour le carbutamide, alors que les modifications observées pour le tolbutamide sont beaucoup moins marquées, de même pour le chlorpropamide et le métahexamide.

Nous ouvrons une parenthèse pour signaler que les biguanides utilisés actuellement ne semblent pas influencer la fonction thyroï-

dienne chez l'homme (SKILLMAN, KRUGER, HAMVI, 1959), à la différence de l'animal chez lequel un hypofonctionnement transitoire pourrait être observé (HORN et PALKOVITS, 1964).

Acétazolamide

L'acétazolamide (Diamox) est le 2-acétyl-amino-1-3-4-thiadiazole-5-sulfonamide, et son action sur la fixation thyroïdienne de l'iode 131 a été signalée par GRABILOVE, ALVAREZ et SOFFER (1958). Ces auteurs ont constaté une diminution des chiffres de fixation aussi bien chez le sujet normal que chez l'hyperthyroïdien. Ce fait est intéressant à souligner pour l'interprétation d'une courbe pathologique chez un sujet traité par ce diurétique. Nous pensons cependant que l'intérêt clinique s'arrête à cette constatation, car il est hors de question qu'une médication prescrite de façon discontinue puisse entraîner des perturbations cliniques tels que goitre ou hypothyroïdie.

Sur le plan pathogénique, trois hypothèses pouvaient être avancées :

— *action rénale* avec fuite iodée entraînant une diminution de la quantité d'iode utilisable par la thyroïde. Ce point peut être éliminé par le fait que l'anomalie est retrouvée également *in vitro* : l'incorporation de l'iode par des coupes de thyroïde est diminuée lorsqu'elles sont incubées dans un milieu contenant de l'acétazolamide ;

— *action par inhibition enzymatique de l'anhydrase carbonique* au niveau de la cellule thyroïdienne. Cette dernière contient en effet cet enzyme, donc l'inhibition pourrait perturber le processus normal d'hormonogénèse. Cette hypothèse a été étudiée *in vitro* par KRIEGER, MOSES, ZIFFER, GRABILOVE et SOFFER (1959), en utilisant la thyroïde de rat qui contient normalement de l'anhydrase carbonique. Ces auteurs ont pu montrer, en utilisant en plus de l'acétazolamide d'autres sulfonamides (sulfanilamide, sulfapyridine, sulfathiazole), qu'il n'existait aucune relation entre leur effet inhibiteur de l'anhydrase carbonique et leur action inhibitrice de l'incorporation iodée aux coupes tissulaires.

— Il est donc nécessaire d'admettre un autre mécanisme d'action, qui doit être logiquement commun aux autres sulfonamides.

4-4' — Diisoamyloxythiocarbanilide (commercialisé sous le nom d'Isoxyl)

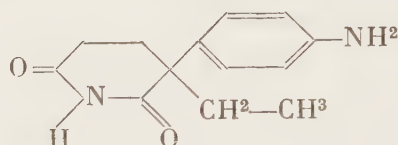
Il s'agit d'un médicament antituberculeux, dont les effets peuvent être intéressants comme thérapeutique d'appoint.

P. LAMY, ANTHOINE et collaborateurs (1966) rapportent une étude portant sur une série de 75 malades traités pendant une période s'étendant sur un an. La posologie était de 6 g par jour, et aucun trouble clinique thyroïdien n'a été noté.

La formule chimique de ce composé mériterait cependant des études complémentaires à la recherche d'une action anti-thyroïdienne éventuelle.

Amino-Glutéthimide

Il s'agit d'un anti-épileptique dont la formule chimique est la suivante :



(nom commercial : ELIPTEN, Ciba)

Ce composé est rendu responsable de quelques goîtres avec hypothyroïdie.

Les premiers cas furent rapportés par PITTMAN et BROWN (1966), RALLISON et collaborateurs en signalèrent 3 nouveaux cas plus récemment (1967).

Ces troubles sont réversibles après l'arrêt du traitement, dont la posologie était comprise entre 250 et 1 000 mg par jour. Le profil biologique est caractérisé par un PBI et BEI très diminués et une fixation élevée du type avide. Le test au thiocyanate fut nettement positif dans certains cas, alors qu'après arrêt du traitement il fut trouvé négatif.

L'action de l'amino-glutéthimide semble donc consister en un blocage de l'organification iodée. Ceci est confirmé expérimentalement, alors qu'un composé voisin, la glutéthimide (Doridène), est sans aucun effet thyroïdien chez le rat.

Le nombre réduit des cas rapportés soulève le problème d'une prédisposition individuelle, peut-être génétique.

CHAPITRE VI

LES PHÉNOLS AROMATIQUES

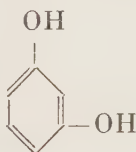
Dans ce groupe, nous ne reviendrons pas sur la parahydroxy-propionophénone qui a été envisagée au chapitre des médications utilisées dans le traitement de l'hyperthyroïdie.

Nous aurons donc à étudier :

- le résorcinol;
- le dinitrophénol.

LE RÉSORCINOL

Ce composé dont la formule chimique est la suivante :



entre parfois dans la composition de pommades utilisées pour le traitement des ulcères de jambe; les proportions de résorcinol varient dans ce cas entre 2 et 12 %

De telles pommades appliquées pendant longtemps peuvent être génératrices de goitres avec hypothyroïdie.

Les premières observations rapportées par BULL et FRASER en 1950 concernaient trois personnes porteuses d'ulcères variqueux sur lesquels avait été appliquée une pommade au résorcinol pendant au moins six mois.

Ces trois patients présentaient non seulement un goitre assez volumineux, mais également des signes cliniques évidents de myxœdème.

Depuis cette publication princeps, nous avons relevé 4 autres cas dans la littérature entre 1950 et 1965. Plus récemment, GUINET, TOURNIAIRE et PEYRIN ont étudié un nouveau cas sur le plan clinique et biologique. De ces 8 cas au total, 7 présentaient un aspect clinique de myxœdème avec goitre volumineux.

Ou bien le goitre apparaît d'abord, puis les signes d'hypométabolisme ensuite; ou bien tous les signes débudent en même temps.

La latence d'apparition du goitre à partir du début du traitement varie beaucoup (il fut compris entre 6 mois et 7 ans) la régression de l'ensemble des signes se produit après l'arrêt du traitement. Cette régression eut lieu dans le cas de HART et MACLAGAN (1961) malgré la poursuite du traitement par la pommade dans laquelle on avait uniquement supprimé le résorcinol. Par conséquent, c'est bien ce produit seul qui était responsable des troubles thyroïdiens.

Cependant, dans l'observation de GUINET, la régression du goitre et des signes d'hypervascularisation ne fut obtenue que 8 mois après l'arrêt du traitement par résorcinol, et grâce à l'administration de L-Triiodothyronine à forte dose (200 gamma par jour).

L'observation de HART et MACLAGAN est assez exceptionnelle puisque c'est dans ce cas que nous relevons un temps de latence de 7 ans. Leur malade avait appliqué une pommade contenant 4,0 % de résorcinol et présenta un goitre après 7 ans, mais les signes cliniques de myxœdème ne furent évidents que 5 ans plus tard alors que la patiente continuait son traitement avec une belle persévérance.

Histologiquement

Les trois thyroïdes de BULL et FRASER présentaient toutes une importante hyperplasie, avec aspect pseudo-papillaire de l'épithélium et déplétion colloïdienne.

Dans les autres observations où l'histologie fut étudiée, les images sont absolument superposables aux précédentes.

Le métabolisme de base fut trouvé abaissé dans les cas où il nous est communiqué :

- 28 % et — 18 % chez un malade de BULL et FRASER;
- 16 % chez le malade de HOBSON (1951);
- 20 % et — 9 % chez la patiente de HART et MACLAGAN;
- 15 % dans le cas de GUINET.

Il est intéressant de rapprocher les valeur du *PBI* et de la *cholestérolémie totale*.

Nous disposons bien entendu d'un nombre trop réduit de cas pour affirmer statistiquement les variations de ces deux constantes biologiques.

Néanmoins, *l'iode protéique semble nettement abaissé*.

Auteurs	Age	Cholestérol total en g/l	PBI en gamma/100 ml
Bull et Fraser			
Obs. n° 1	60 ans	1,92	1,0
Obs. n° 2	59 ans	3,16	inférieur à 1
Obs. n° 3	50 ans	1,51	4,9 ⁽¹⁾
Hart-Maclagan	—	1,35	—
Hobson	—	1,55	inférieur à 0,5
		(1 mois après arrêt du traitement)	
		1,86	5,5
Guinet	39 ans	2,02	2,3
1. Cette mesure fut effectuée 7 semaines après l'arrêt du traitement.			

Par contre, les taux de la cholestérolémie sont assez surprenants chez ces malades qui présentent par ailleurs des signes cliniques certains de myxœdème avec PBI et métabolisme basal abaissés, et parfois signes électrocardiographiques caractéristiques.

La fixation thyroïdienne de l'iode 131

— HOBSON a observé une diminution de la fixation, avec augmentation de la clearance urinaire iodée et rebond de fixation à l'arrêt du résorcinol.

— HART trouve une fixation normale chez son patient.

— Dans les autres cas, la fixation s'est révélée augmentée. Dans l'observation de GUINET, cette fixation demeura élevée malgré l'administration de L-T₃ (50 gamma par jour); c'est seulement après une dose quotidienne de 200 gamma pendant 40 jours que le freinage fut efficace.

Seule l'observation de GUINET a fait l'objet d'une étude plus complète de la fonction thyroïdienne : le test au Thiocyanate a montré une discrète chute de la radio-activité pouvant suggérer un défaut d'organisation de l'halogène, mais les conditions de réalisation du test rendent difficile son interprétation de l'avis de l'auteur. Le trouble de l'hormonogénèse pourrait se situer à une autre étape du métabolisme thyroïdien puisque l'étude des composés sériques par fractionnement montre une prépondérance de la fraction iodopeptidique non retenue par la résine Dowex 50.

Un certain nombre de *travaux expérimentaux* ont essayé de préciser le mode d'action du résorcinol.

Nous devons d'abord signaler deux publications discordantes concluant à l'absence d'action du résorcinol sur la thyroïde du lapin (KLEIN, 1950) et du rat (CHEYMOL, 1951). Ces discordances trouvent leur explication dans les protocoles d'expérience :

KLEIN utilise le résorcinol sous forme d'une solution injectée par voie sous-cutanée pendant 15 jours, CHEYMOL utilise la même voie au rythme d'une injection, un jour sur deux pendant un mois. Or, le métabolisme du résorcinol est tel que son administration parentérale est suivie d'une rapide élimination sous forme libre ou conjuguée (GARTON et WILLIAMS, 1949). Il est donc probable que le résorcinol entrave temporairement le fonctionnement thyroïdien dans les observations sus-jacentes, mais qu'après l'élimination du produit, la thyroïde retrouve des conditions normales. Ceci est particulièrement valable pour le rythme d'injection choisi par CHEYMOL.

La preuve de cette hypothèse est fournie par d'autres publications expérimentales au cours desquelles furent obtenues des modifications thyroïdiennes.

Dans cet ordre d'idée, les travaux de SAMUEL (1955) sont particulièrement démonstratifs : les injections sous-cutanées pratiquées deux fois par jour entraînent des remaniements thyroïdiens, mais ceux-ci sont beaucoup moins marqués qu'en utilisant une absorption lente par pommade. Avec une pommade appliquée sur des scarifications pratiquées à des rats, l'auteur obtient des lésions thyroïdiennes superposables aux observations humaines et évoquant une importante stimulation hypophysaire réactionnelle.

Cette stimulation semble se confirmer dans les expériences de SAMUEL qui trouve au niveau des lobes antérieurs hypophysaires les « cellules de thyroïdectomie » de PURVES et GRIESBACH.

C'est probablement cette réaction hypophysaire qui explique également l'aspect d'hyperactivité surrénalienne habituellement rencontré.

Chez le rat, le résorcinol entraîne une très nette diminution de la fixation thyroïdienne, cette dernière correspond environ au 1/5 ou au 1/9 des témoins, et se produit chez l'animal aux 2^e et 9^e heures qui suivent l'injection intra-péritonéale de ¹³¹I (ARNOTT et DONIACH, 1952; DONIACH et LOGOTHÉTOPOULOS, 1953).

De plus, l'iodure radio-actif accumulé par la thyroïde semble incapable d'être incorporé au niveau des radicaux de tyrosine, puisqu'il est possible de provoquer une diminution de la radio-activité par le thiocyanate de potassium (DONIACH et FRASER, 1950). Cette décharge suggère donc un trouble de l'hormonogénèse situé au niveau du système enzymatique ioduro-peroxydase-tyrosine-iodinase.

Il est admis généralement que la fonction enzymatique inhibée est la peroxydase, depuis les expériences de ELLIOTT (1932) et ROSENBERG (1952). Cette hypothèse est plausible, mais il est nécessaire de replacer ces affirmations dans leur contexte. Les deux auteurs précé-

dents ont montré que le lait était incapable de réaliser l'oxydation de l'iodure en raison d'une inhibition de la peroxydase qu'il contient normalement. Les autres diphénols ne possèdent pas d'action inhibitrice, car la configuration *méta* semble indispensable pour réaliser cet effet.

Nous avons vu au premier chapitre que l'équipement cellulaire thyroïdien était muni d'une activité enzymatique peroxydasique, et il est possible que l'on puisse transposer à la thyroïde les résultats réalisés avec le lait non pasteurisé; on mesure l'importance du pas à franchir qu'implique une telle extrapolation et la raison des réserves qui peuvent être formulées.

Si l'on admet un trouble de l'hormonogénèse au stade de l'organification, pourquoi observe-t-on une diminution de la fixation thyroïdienne à l'inverse de ce qui se produit dans l'anomalie congénitale du même type?

THOMAS et GISBURN (1961) signalent un fait très important susceptible de répondre à cette question :

Selon ces auteurs, le résorcinol se lie avec l'iode pour donner du triiodorésorcinol. On peut donc admettre qu'il se produit une véritable compétition entre le résorcinol et la tyrosine; il est possible que, l'iodure se trouvant capté par le résorcinol, le mécanisme de transport intra-thyroïdien se trouve inhibé (l'iode concentré par la thyroïde devant se présenter obligatoirement sous la forme iodure).

Le goitre expérimental au résorcinol se rapprocherait donc des troubles dus à une carence iodée. Par cette comparaison, nous sommes obligés d'admettre que le résorcinol agit à deux niveaux différents : inhibition de l'organification et défaut de transport des iodures. En effet, il semble établi que la carence iodée du goitre endémique ne peut être responsable d'un trouble de l'hormonogénèse (RAMALINGASWAMI, 1961; M. ROCHE et coll., 1957).

Au terme de ces données expérimentales, nous pensons que le mécanisme d'action antithyroïdien du résorcinol peut être envisagé de la façon suivante :

- le résorcinol agit en diminuant la quantité d'iodure disponible à la glande d'une part, et en inhibant l'organification de l'iodure d'autre part;

- il en résulte une diminution de sécrétion hormonale (dont témoigne le PBI abaissé) et par réaction une stimulation de la sécrétion de TSH (d'où la présence de « cellules de thyroïdectomie ») ce qui produit la goitrigénèse;

- cette stimulation hypophysaire se traduit uniquement par une augmentation du volume thyroïdien et non par une élévation de la captation de l'iode marqué puisque celui-ci se présente à la glande sous une forme inutilisable.

Nous avons vu au chapitre clinique que la diminution de la captation thyroïdienne n'était pas toujours observée, bien au contraire.

Il semble donc que chez l'homme, l'importance de la « carence iodée » par formation de triiodorésorcinol soit négligeable.

Ces perturbations thyroïdiennes ne deviennent cliniques que lorsque le résorcinol est présent de façon constante dans l'organisme, or ceci est réalisé idéalement par une pommade appliquée sur des lésions cutanées chroniques où l'absorption sera lente et continue.

En résumé, l'action antithyroïdienne du résorcinol se traduit par :

- un goitre avec signes cliniques de myxœdème;
- une diminution du métabolisme de base et du PBI;
- seule la cholestérolémie ne semble pas affectée;
- quant à la fixation thyroïdienne, qui devait être abaissée

selon les données expérimentales, il n'est pas rare de la trouver élevée dans certains cas.

LE DINITROPHÉNOL

Nous résumerons brièvement les travaux réalisés sur ce composé qui avait retenu l'attention en raison de ses conséquences apparemment contradictoires. En effet, le dinitrophénol (DNP) entraîne : une diminution du PBI chez l'homme et chez l'animal (CASTOR et BEIERWALTES, 1956; GOLDBERG, WOLFF et GREEP, 1955), une inhibition de l'hormonogénèse au niveau des coupes de thyroïde, une baisse de la concentration de l'iode par la thyroïde. Malgré ces différents effets, aucune propriété goitrigène ne fut découverte au DNP, qui est même susceptible d'empêcher l'apparition du goitre au propylthiouracile chez l'animal.

Ces constatations eurent le mérite d'attirer l'attention sur le fait que le mécanisme dit du feed-back négatif ne pouvait pas faire intervenir le PBI seul comme cela était proposé (GOLDBERG, WOLFF et GREEP, 1957).

Les notions de protéines vectrices et de fractions hormonales libre et liée permirent de reconsidérer le problème. CHRISTENSEN (1959) montra que le DNP entraînait, comme le salicylate de Na, une augmentation de la diffusion de la T_4 libre au travers de la membrane de dialyse.

De leur côté, WOLFF, STANDAERT et RALL (1961), par la méthode électrophorétique, rapportaient un effet superposable à celui du salicylate de soude au niveau des protéines vectrices. Nous avons déjà envisagé cette question dans un chapitre précédent et nous ne reviendrons pas sur les inconnues qui persistent au sujet du mécanisme exact et de la signification de ces perturbations biologiques.

Ici encore, des études complémentaires seraient nécessaires, car l'action du DNP ne se limite probablement pas à cet effet plasmatique. Il s'agit d'un agent découplant les processus de phosphorylation oxydative qui agit donc à un niveau plus intime du métabolisme cellulaire.

CHAPITRE VII

COMPOSÉS VARIÉS

Ce chapitre rassemble une série de drogues qui n'entrent pas dans les divisions précédentes.

Nous n'avons pas la prétention d'avoir effectué un relevé complet de la littérature à ce sujet. Nous avons détaillé certains médicaments dont l'action a été confirmée par plusieurs auteurs et en raison de l'intérêt qu'ils peuvent susciter. Nous citerons rapidement certaines autres drogues qui n'ont pas de conséquences cliniques mais peuvent intervenir au cours d'expériences sur des animaux de laboratoire. Certains composés ayant attiré récemment l'attention seront également évoqués en raison de leurs conséquences futures possibles.

La fréquence avec laquelle l'industrie pharmaceutique fournit de nouveaux agents thérapeutiques fait que cette liste ne peut avoir la prétention d'être complète ou limitative.

LES ANTIBIOTIQUES

Une action goitrigène de certains antibiotiques a été envisagée sans recevoir de confirmation chez l'homme (Chloramphénicol, Pénicilline, Streptomycine). C'est ainsi qu'au sujet du *Chloramphénicol*, THOMPSON, STURVESANT, BIRD et GLAZKO (1954) avaient enregistré des goitres chez les rats traités. Chez l'homme aucun effet de ce genre n'a pu être mis en évidence (LIBBY et MEITES, 1954).

La Streptomycine et la Dihydrostreptomycine n'entraînent aucun trouble, *in vitro*, du métabolisme de l'iode des coupes de thyroïde (ANGEL, MAYER et MORTON, 1955).

SURKS et OPPENHEIMER (1963) signalent que la *Pénicilline* est susceptible de modifier les liaisons TBP-hormones. Ces auteurs ont constaté en effet que la dialyse de T_4^* augmentait en présence de l'antibiotique, de même que la fixation de T_3^* par la technique de HAMOLSKY. Par électrophorèse sur papier, le trouble porterait au niveau de TBPA selon un mécanisme mal défini mais probablement

sans rapport avec une compétition entre la Pénicilline et T_4 vis-à-vis de la protéine.

Les Tétracyclines ne semblent pas affecter la fonction thyroïdienne puisqu'elles n'entraînent aucune modification du métabolisme basal, du PBI, du réflexogramme, du cholestérol, de la captation thyroïdienne de l'iode 131 et du test de HAMOLSKY (BECKER, KATZ et MIALE, 1967).

LES ANTICOAGULANTS

Certaines altérations biologiques réalisées *in vitro* ont été signalées à leur propos. La *phényl-indane-dione* peut entraîner une légère élévation de la fixation érythrocytaire de la $^{131}\text{I}-T_3$; la Warfarine réalise un phénomène identique, mais elle exige des doses supraphysiologiques pour que celui-ci soit significatif (BENMILOUD, 1962).

DE GROOT, THOMPSON et DUNN (1965) ont remarqué également une inhibition d'une préparation mitochondriale enzymatique du type ioduro-peroxydase-tyrosine-iodinase, sous l'influence de la *bis-hydroxycoumarine*.

Lorsque l'on utilise une variante du test de HAMOLSKY, en remplaçant les globules rouges par une résine, on obtient un phénomène inverse du précédent sous l'influence de l'héparine. Celle-ci diminue la fixation de $^{131}\text{I}-T_3$ (ou de $^{131}\text{I}-T_4$) sur la résine. Il s'agit d'un artéfact dû à la fixation de l'héparine sur la résine; néanmoins ce phénomène est à connaître et implique de ne pas utiliser un sang prélevé sur héparine pour réaliser le test (CLARK et CRISPELL, 1967).

Ces résultats fragmentaires sont encore assez spéculatifs, mais permettent d'attirer l'attention sur les médications anticoagulantes et justifieraient une étude plus importante.

LA BROME SULFONE PHTALÉINE

Cette substance, largement employée au cours de l'exploration fonctionnelle hépatique, peut entraîner une fausse élévation du PBI. Cette élévation ne s'accompagne pas de modifications du BEL, ni de la répartition chromatographique sérique et se rencontre, semble-t-il, lorsque le produit est retenu anormalement dans le sang (PILEGGI, SEGAL, LANCHANTIN, 1963).

Il s'agit d'une fausse réaction due à la présence d'iode organique dont la quantité peut varier avec les préparations commerciales.

C'est ainsi que nous avons dosé le PBI avant et après l'épreuve à la BSP chez deux patients, dont l'un avait une nette rétention du colorant. Dans ces deux cas, la valeur de l'iode protidique est demeurée sans changement.

LE CALCIUM

Le calcium n'a pas d'action certaine sur la thyroïde de l'homme, et une revue de l'ensemble de la littérature qui lui a été consacrée au cours des cinq dernières années ne nous a pas permis de relever de publications sur ce sujet. Depuis assez longtemps, la théorie du goitre endémique, due à une action directe du calcium des eaux dures, est abandonnée.

Chez l'animal, par contre, quelques travaux ont été effectués, qui semblent montrer le rôle goitrigène de cet élément. C'est ainsi que les modifications thyroïdiennes de la carence iodée sont renforcées par l'administration de carbonate de Ca (TAYLOR, 1954). Cet effet n'est pas en rapport avec un trouble de l'absorption digestive de l'iode, et TAYLOR pense que l'hypothèse d'une augmentation de la clearance urinaire de l'halogène émise par SIMPSON (1947) est à retenir. GANDRA et CORNIGLIO (1961) ne retrouvent pas cette action rénale et constatent même une élévation de la fixation thyroïdienne de l'iodure marqué. Pour ces auteurs, il faudrait retenir un effet direct du calcium sur la thyroïde puisqu'il produit *in vitro* une diminution de l'organification de l'iode.

Le problème du mode d'action exact du calcium reste donc à résoudre, mais il présente un intérêt bien secondaire puisque ce corps n'exerce aucune action sensible sur la thyroïde de l'homme.

Au cours des troubles du métabolisme calcique, nous signalerons cependant des modifications du *réflexogramme achilléen*, sans rapport avec la fonction thyroïdienne, mais due à l'action complexe de ce corps dans la contraction musculaire; ces modifications semblent difficiles à systématiser (M. L. Duc).

CARNITINE, CHLOMIPHÈNE, LSD 25 DI-ÉTHYL-ÉTHÉR, OXYDE DE CARBONE

Chlomiphène

Ce composé, récemment introduit en endocrinologie gynécologique, entraîne chez la rate une diminution de fixation de $^{131}\text{I}-\text{T}_3$ sur les résines. Une recherche de modifications plus importantes, intéressant le PBI en particulier, pourrait être effectuée dans l'avenir.

Il semble, en effet, que ce composé exerce une action comparable aux œstrogènes, du moins sur la thyroïde de l'animal (SATO, MAHESH et GREENBLATT, 1965).

Lsd 25, Carnitine, Di-Éthyl-Éther, Co

Nous signalerons, dans le même ordre d'idée, deux publications récentes faisant mention d'une action sur la fonction thyroïdienne

du rat à propos de l'*acide lygersique-diéthylamide* ou *LSD 25* (WELTMAN et SACKLER, 1966) et de la *Carnitine* (WILLGERODT, 1965).

Toujours chez le rat, deux composés possèdent une action antithyroïdienne importante à connaître, afin de ne pas introduire d'erreur due au protocole expérimental :

— L'anesthésie au *di-éthyl-éther* entraîne une hypofixation de l'iode 131 et ralentit le processus d'hormonogénèse de la glande (OYAMA, 1959; OYAMA, POTSAID et SLINGERLAND, 1959). ARNOTT et DONIACH (1952) estiment que la diminution de la fixation thyroïdienne peut atteindre 60 % par rapport aux animaux témoins. Il sera donc nécessaire d'exclure cet anesthésique chez un animal dont on veut étudier la fonction thyroïdienne;

— L'oxyde de carbone agit également sur la concentration de l'halogène par les cellules thyroïdiennes. Il faut préciser que cette anomalie a été démontrée par TRUHAUT, BOUDENE et CLAUDE (1965) au cours de l'intoxication chronique seulement. Il serait peut-être préférable de s'abstenir d'utiliser ce gaz chez l'animal de laboratoire, même de façon aiguë, comme le font certains au moment du sacrifice. Le mode d'action du CO n'est pas connu et doit consister soit en une atteinte centrale hypothalamique, soit par une action directe sur l'équipement enzymatique cellulaire thyroïdien (action sur le système cytochrome-cytochrome oxydase?).

LE COBALT

Un certain nombre d'observations se sont ajoutées à la publication princeps de GROSS, KRISS et SPAET (1954) au sujet de goitres, avec ou sans hypothyroïdie, déclenchés par l'administration de cobalt.

Le médicament responsable est constitué de chlorure de cobalt seul ou associé à une préparation contenant du fer.

Sa prescription était préconisée dans les états anémiques de causes variées; les auteurs l'ont utilisé essentiellement chez l'enfant prématuré hypotrophique, dans des cas de drépanocytose et d'anémie par insuffisance rénale.

Troubles cliniques

Dans les quatre premiers cas de KRISS (1955), il s'agissait d'enfants ayant reçu 30 à 40 mg de $\text{Cl}_2 \text{Co}$ par jour pendant quelques semaines, puis 60 à 100 mg/j sous forme de tablettes.

Tous présentèrent un goitre marqué, et dans un cas le diagnostic de cancer thyroïdien avait été évoqué.

Le temps de latence minimum d'apparition du goitre était de 2 mois environ.

Dans deux cas, les auteurs continuèrent le cobalt malgré l'apparition du goitre, et après le troisième mois de traitement apparurent des signes nets de myxœdème.

Ces signes disparurent, ainsi que le goitre, après l'arrêt du traitement. Dès 1955, les auteurs eurent communication de 14 cas semblables (KRISSE et coll., 1955) s'accompagnant de goitres avec ou sans dysthyroïdie et se rapportant à 10 enfants (dont 4 prématurés), 2 adultes porteurs d'insuffisance rénale et 2 anémies méditerranéennes. Huit de ces 14 patients avaient reçu l'association cobalt-fer.

En 1954, GAIRDNER avait également observé un goitre chez un prématuré ayant reçu 9 mg/j de Cl_2Co pendant 7 semaines, avec une régression en trois semaines après arrêt du traitement.

MAC BRYDE (1954) n'en signalait qu'un cas sur dix prématurés traités, ce goitre n'ayant pas régressé après deux semaines de suspension thérapeutique. Ce délai était peut-être insuffisant pour éliminer la responsabilité du cobalt.

WOLF et LEVY (1954) faisaient remarquer l'absence de toute symptomatologie thyroïdienne chez 11 patients traités par 300 mg de Cl_2Co par jour alors qu'ils notaient d'autres phénomènes d'intolérance. HOLLY (1955) ne trouvait aucune anomalie thyroïdienne chez 78 femmes enceintes traitées par 60 à 100 mg de Cl_2Co , les enfants furent tous normaux.

Nous aurons l'occasion d'envisager à nouveau le problème de ces publications discordantes par la suite.

Après ces premières publications, d'autres cas sont venus s'ajouter et REIMOLD (1958), à l'occasion d'une observation, en retrouvait 21 certains et 5 probables dans la littérature entre 1954 et 1956. Dans ces observations, 15 étaient dues à un traitement pour prématurité. KOHLER (1956) trouve pour sa part 6,4 % de goitres chez 206 prématurés recevant du cobalt.

Depuis le recensement de REIMOLD, nous avons retrouvé 9 observations dans la littérature entre 1956 et 1965. Ceci laisse supposer une réticence bien légitime du thérapeute vis-à-vis du chlorure de cobalt, qui aurait été responsable de décès par compression trachéale selon KLINCK (1955).

Le cobalt reste néanmoins présent dans certaines préparations commercialisées, et nous pensons qu'il est intéressant de préciser les doses ayant donné lieu aux manifestations thyroïdiennes. Ces doses sont extrêmement variables et vont chez l'enfant de 3 à 13 mg/kg/j, soit 30 à 100 mg/j. Chez les prématurés, les doses extrêmes furent comprises entre 0,2 et 9 mg/j; BOOTH et MONTGOMERY (1956) ont rapporté le cas d'un enfant ayant reçu, pour hypotrophie par prématurité, 40 mg/j de Cl_2Co , le décès survint après 4 mois dans un tableau d'asphyxie. Chez l'adulte, les doses allèrent de 50 à 120 mg par jour; cependant, nous avons vu que WOLF n'avait remarqué aucun trouble avec 300 mg/j.

De très grandes variations sont donc observées dans la posologie entraînant des troubles thyroïdiens, ce qui a fait évoquer une prédisposition pour les cas publiés. Cette hypothèse s'appuie sur certaines observations :

- apparition d'un goitre au cobalt chez un patient dont 3 parents étaient goitreux du côté paternel (LYSAUGHT, 1955);

- apparition d'un goitre au cobalt chez des jumeaux (WEAVER, 1956);

- absence de régression d'un goitre apparu sous Cl_2Co chez un enfant âgé de 3 ans 1/2, avec un recul de 22 mois après l'arrêt du traitement (WASHBURN, 1964).

Le métabolisme de base a été rarement réalisé pour des raisons techniques, BREIDHAL et FRASER (1955) le trouvèrent à — 19 % chez un malade de 21 ans traité par cobalt depuis 4 mois pour anémie d'origine rénale.

La cholestérolémie totale varie en général dans le sens d'une élévation, qui peut cependant manquer (KEITEL, 1955) ou être inconsistante (ARMSTRONG, 1955). Dans certains cas, l'élévation est franche :

- 3,34 g/l dans l'observation de BREIDHAL et FRASER (1955), dont le malade était âgé de 21 ans;

- 3,38 g/l chez un enfant de 6 ans, avec des lipides totaux à 16,10 g/l GROSS, 1955);

- 6,94 g/l chez l'enfant de ROBEY (1956) âgé de 17 mois.

Le PBI se trouve en général abaissé, nous portons certains chiffres de la littérature dans le tableau page 111.

On peut constater que dans certains cas les chiffres sont extrêmement bas, et qu'il existe alors le plus souvent des signes francs d'hypothyroïdie.

L'épreuve de fixation à l'iode ^{131}I a été étudiée habituellement de façon statique en ne retenant que le chiffre de la 24^e heure (ou de la 48^e heure). En retenant les chiffres publiés dans la littérature, on peut conclure à une très nette diminution de la fixation de l' ^{131}I par la glande thyroïde. Des chiffres extrêmement bas peuvent être observés : 2 % de la dose ingérée à la 24^e heure (dans un cas de GROSS, 1955), ROCHE et LAYRISSE observent une radio-activité pratiquement nulle chez 12 adultes recevant 150 mg de Cl_2Co /j pendant 2 semaines (fixation mesurée à la 48^e heure).

Ces résultats sont cependant en opposition avec d'autres publications où, au contraire, des chiffres élevés furent observés (BREIDHAL, 1955; LITTLE, 1958; ROBEY, 1956). Dans ces cas, les auteurs pensent que leurs taux de fixation étaient supérieurs à la normale parce qu'ils avaient arrêté le cobalt plusieurs jours auparavant, et qu'un phénomène de rebond avait dû se produire.

Auteurs	Age	Maladie	Dose et durée	Signes cliniques	Valeur du PBI après traitement, en gamma/100 ml
Armstrong 1955	26 ans	anémie	25 à 125 mg/j — 3 mois	hypothyroïdie	3,6
	11 ans	anémie	25 à 100 mg/j — 3 mois	<i>id.</i>	1,8
	54 ans	anémie	25 à 125 mg/j — 3 mois	<i>id.</i>	6,2
Chamberlain 1961	2 jours	hypotrophie	13 mg/j — 63 j	mort par asphyxie	—
	9 mois	?	12 mg/j — 3 mois	goitre	3,4
	21 mois	?	6 à 12 mg/j	goitre	6,6 (recevait des extraits thyroïdiens)
Gross 1955	4 ans	Drépano- cytose	3 mg/kg/j — 7 mois	goitre	6,4
	12 ans	<i>id.</i>	<i>id.</i>	goitre	—
	6 ans	<i>id.</i>	— 3 mois	goitre + hypothyroïdie	1
Keitel 1955	19 ans	Drépano- cytose	300 mg/j — 44 j	aucun	non modifié
Robey 1956	17 mois	anémie	4 mg/kg/j — 3 mois	goitre avec myxoedème	0,7
Washburn 1964	3,5 ans	anémie	12 mg/j après 3 mois après 8 mois	goitre myxoedème	PBI BEI 5,5 3,5 2,0 4,6

Nous pensons personnellement que ces chiffres ne présentent pas une grande signification puisqu'ils ne portent que sur un point de la courbe. Il est fort possible que le maximum soit atteint, dans certains cas, avant la 24^e heure et qu'il soit rapidement suivi d'un angle de fuite marqué. Nous citerons à l'appui l'observation récente de WASHBURN et KAPLAN (1964) d'un enfant de 3 ans 1/2 présentant un myxœdème avec goitre très vasculaire, chez qui la fixation atteignait un maximum de 64 % à la 3^e heure, par contre à la 24^e heure la radio-activité cervicale n'était plus que de 35 %.

Vingt-deux mois après l'arrêt du traitement, une nouvelle fixation montrait un maximum à 46 % atteint à la 24^e heure. Si la première mesure n'avait tenu compte que du chiffre du 1^{er} jour, on aurait pu conclure à une diminution de la fixation thyroïdienne sous l'influence du cobalt.

Cet aspect cinétique est d'autant plus intéressant que WASHBURN et KAPLAN trouvèrent chez leur enfant un trouble de l'organification de l'iode, par le test au thiocyanate qui fit passer la radio-activité de la 24^e heure de 35 à 20 %.

Une décharge partielle au thiocyanate est également observée dans certains cas rapportés par PALEY, SOBEL et YALOW (1958).

Le PBI¹³¹ a été rarement mesuré et fut trouvé abaissé par BREIDAHL et FRASER (1955).

Les autres examens de la fonction thyroïdienne, parfois longuement étudiés pour d'autres médications, n'ont pas retenu l'attention au sujet du cobalt. C'est ainsi que nous n'avons rien trouvé concernant le transport plasmatique des hormones thyroïdiennes, la quantité de T₄ libre et la présence éventuelle de composés anormaux circulants.

La recherche d'anticorps antithyroïdiens s'est avérée négative chez l'enfant de WASHBURN et KAPLAN (1964).

Les constatations histologiques sont toutes semblables et témoignent d'une réaction hyperplasique de l'ensemble de la glande. Celle-ci est le siège d'une hyperhémie marquée, l'épithélium thyroïdien est constitué de cellules plus hautes que la normale, parfois l'aspect vésiculaire est remplacé par des formations papillaires, il existe en général une raréfaction de la colloïde (KRISS, CARNES et GROSS, 1955).

L'image histologique est identique, que le sujet ait reçu du cobalt seul, ou l'association cobalt-fer (KLINCK, 1955).

Cet aspect est comparable à celui que l'on observe après une stimulation par la TSH.

Ces constatations nous amènent donc à envisager le mécanisme des perturbations induites par le cobalt.

Mécanisme d'action du cobalt sur la glande thyroïde

La baisse du PBI, la positivité du test au thiocyanate et l'aspect histologique évoquent un trouble de l'hormonogénèse situé avant le

stade où agissent les antithyroïdiens de synthèse. Ceci a été suggéré dès le début par GROSS (1955) qui donnait comme preuve les travaux de KIRKWOOD et FAWCETT. Ceux-ci montraient une inhibition du système tyrosine-iodinase au niveau de coupes ou d'homogénats thyroïdiens de rats mis en présence de Cl_2Co à la concentration de 10^{-3}M .

Il est donc généralement admis que le cobalt entraîne un trouble de l'organification de l'iode.

La notion de test au thiocyanate positif ne fait que confirmer, *in vivo*, cette hypothèse.

Cependant, on peut se demander dans ces conditions pour quelles raisons il se produirait une diminution de la fixation thyroïdienne; en effet, dans les troubles congénitaux de l'organification de l'iode, la courbe montre au contraire des chiffres élevés. Cette notion valorise donc les constatations de WASHBURN et KAPLAN, et confirmerait plutôt nos doutes quant à la valeur des études statiques rapportées par la majorité des auteurs.

Pour expliquer ces dernières, il faudrait admettre que les perturbations dues au cobalt sont plus complexes et comprennent notamment un trouble de l'hormonogénèse au stade du transport intra-thyroïdien de l'iodure. Dans cette hypothèse il se produirait une diminution de la synthèse hormonale suivie d'une stimulation de la TSH, l'accroissement de la sécrétion hypophysaire se limiterait alors à l'effet goitrigène de cette dernière.

Une telle conception est suggérée par les travaux expérimentaux de KRISS, GREENSPAN, CARNES et LEW (1956) conduits chez le poussin âgé de 1 jour. Nous ne désirons aucunement négliger ces expériences, mais nous pensons qu'une extrapolation à l'homme est certainement hasardeuse. Le cobalt possède des effets très variables selon les espèces animales : nuls chez la souris, le rat et le lapin, marqués chez le cobaye. A la différence des images histologiques humaines, la thyroïde de poussin ne montre aucune déplétion colloïdienne sous l'influence du cobalt; la TSH, à laquelle cet animal naissant est extrêmement sensible se trouve inhibée par le cobalt et ne donne plus lieu à la déplétion colloïdienne habituelle.

Il est tout simplement possible que le cobalt possède une action particulière chez le poussin et différente des autres espèces animales puisque ANTILA (1955) trouve chez le cobaye des modifications histologiques absolument superposables à celles de l'homme.

Le problème du mécanisme intime des perturbations thyroïdiennes induites par le cobalt est donc loin d'être résolu.

Ce problème est d'autant moins résolu que le cobalt radio-actif ($^{60}\text{CoCl}_2$) intra-veineux n'est pas concentré par la glande thyroïde de l'homme ni du rat (PALEY, ROBEL et YALOW, 1958). On comprend mal comment un élément peut agir directement au niveau du métabolisme d'une cellule sans pénétrer dans celle-ci. Il faut au contraire

admettre un mécanisme d'action indirect dont la nature reste à préciser.

Par analogie avec certaines autres drogues, comme le résorcinol, on peut se demander si le cobalt n'agit pas en se combinant à l'iodure, rendant celui-ci inutilisable pour la thyroïde qui serait alors incapable de le concentrer.

En fait, ceci semble peu probable, car au cours des essais de PIMENTEL-MALAUSSENA et ses collaborateurs (1958), sur lesquels nous reviendrons par la suite, l'administration de CoCl_2 est suivie d'une augmentation de la concentration salivaire en iode.

Si l'on admet que le processus de concentration salivaire est identique à celui de la thyroïde, l'hypothèse précédente ne peut être soutenue.

PALEY a apporté des renseignements intéressants sur le métabolisme du cobalt :

- l'absorption digestive est peu importante (de l'ordre de 10 % de la quantité ingérée), la majorité de la dose ne faisant que transiter dans la lumière intestinale;

- l'élimination urinaire de la partie absorbée se produit assez rapidement;

- le point le plus important est surtout les grandes variations individuelles de l'absorption du cobalt.

Ce dernier élément explique probablement les résultats discordants rapportés par certains auteurs (JAIMET et THODE, 1955; WOLF et LEVY, 1954; HOLLY, 1955).

Ces constatations amènent à reconsidérer le problème d'une prédisposition individuelle que nous avons déjà évoqué, celle-ci est possible mais non certaine. L'enfant de WASHBURN et KAPLAN était toujours porteur d'un goitre 22 mois après l'arrêt du traitement, cependant le test au thiocyanate, positif au départ, était négatif malgré la persistance du goitre. L'hyperhémie habituellement rencontrée peut laisser supposer que dans ce cas l'hypertrophie thyroïdienne résiduelle était représentée par des formations kystiques irréversibles.

La notion de prédisposition ne doit pas faire oublier le travail de ROCHE et LAYRISSÉ (1956) qui ont montré une action incontestable de Cl_2Co sur la thyroïde de sujets normaux. La prédisposition hypothétique se traduirait à ce moment chez des sujets incapables de faire face à une entrave au fonctionnement thyroïdien normal.

La notion d'une action antithyroïdienne de Cl_2Co avec diminution du PBI pose le problème de son éventuelle utilisation comme agent thérapeutique dans l'hyperthyroïdie.

PIMENTEL-MALAUSSENA, ROCHE et LAYRISSÉ (1958) ont envisagé cette question chez 8 hyperthyroïdiens. Chez ceux-ci, les doses utilisées furent de 300 puis de 600 mg/j sous forme d'une solution à 1 % absor-

bée en 3 prises quotidiennes. Dans quatre cas, les effets furent très encourageants, dans un cas le résultat fut transitoire, les trois derniers malades ne montrèrent aucune amélioration.

Dans certaines observations, des phénomènes d'intolérance se produisirent (troubles digestifs, nausées, etc.) qui rendirent assez pénible la poursuite du traitement.

Ce sont certainement ces risques d'intolérance qui limitent la généralisation de l'utilisation du Cl_2Co dans l'hyperthyroïdie, d'autant que nous disposons par ailleurs de moyens beaucoup plus éprouvés. L'aggravation d'un goitre préexistant n'est pas signalée par les auteurs, mais celle-ci est logiquement possible en fonction des données énoncées précédemment.

L'introduction de Cl_2Co comme médicament de l'hyperthyroïdie ne se trouve donc pas justifiée. Cependant nous avons rapporté cette étude pour signaler que PIMENTEL-MALAUSSENA et ses collaborateurs ont utilisé le cobalt comme préparation à la thyroïdectomie dans 3 cas et ont eu des suites opératoires simples.

Ce point particulier nous semble intéressant à retenir pour certains cas où l'on hésiterait à utiliser l'iode comme prémédication (phénomènes d'iodisme, désir de ne pas saturer la thyroïde en iode si l'on a un doute sur la nature d'un goitre; dans le cas par exemple de l'exceptionnelle association hyperthyroïdie cancer thyroïdien).

En conclusion

Le chlorure de cobalt est responsable de cas indiscutables de goitres accompagnés ou non de myxœdème.

Les examens de la fonction thyroïdienne peuvent être perturbés :

- diminution du métabolisme de base;
- élévation du cholestérol;
- diminution du PBI;
- la fixation à l'iode 131 est classiquement considérée comme diminuée, ceci doit être admis avec beaucoup de réserves;
- la présence d'un test au thiocyanate positif semble en faveur d'un trouble de l'hormonogénèse situé au niveau de l'organification de l'iode.

Le mécanisme d'action du cobalt est encore bien mystérieux et doit être probablement plus complexe que l'hypothèse habituellement proposée.

CYANOCOBALAMINE

Après avoir évoqué les effets antithyroïdiens du cobalt, on peut se demander si la vitamine B 12 est également susceptible de retentir sur la glande thyroïde? Apparemment, aux doses utilisées en clinique humaine, aucun argument ne peut être retenu à ce propos.

Rappelons cependant que l'injection de 1 000 gamma de vitamine B 12 raccourcit le réflexe achilléen chez le sujet normal dans les deux heures qui suivent (M. L. Duc).

LES GLUCOSIDES CARDIAQUES

Ce sont des travaux expérimentaux qui ont attiré l'attention sur l'action de ces composés sur la fonction thyroïdienne. Étant donné la large utilisation de ces tonicardiaques en clinique, il était important de savoir si cette action pouvait être observée chez l'homme. On peut répondre, avec l'ensemble des auteurs, que jusqu'à présent aucune publication dans ce sens n'a été rapportée (MEGGES et REPKE, 1964).

Il n'est pas impossible néanmoins que certaines techniques de laboratoire (étude des liaisons protéiques, etc.) ne décèlent dans l'avenir une anomalie purement biochimique comme cela est le cas pour d'autres drogues.

Chez l'animal, l'action des glucosides cardiaques se traduit par une diminution des effets de la thyroxine; il existerait donc un antagonisme entre ces deux composés. KINSELL qui avait attiré l'attention sur ce fait dès 1942, émettait l'hypothèse que cet antagonisme avait pour origine des perturbations électrolytiques, potassiques en particulier.

En fait, il est nécessaire d'accepter la notion de cet antagonisme avec les réserves habituelles à l'expérimentation animale. C'est ainsi qu'il n'est pas retrouvé chez le têtard, mais qu'il semble, chez cet animal, que l'action soit plutôt directement thyroïdienne (HALONEN, 1952).

Cette dernière hypothèse semble également valable chez le cobaye où les glucosides cardiaques donnent des images histologiques thyroïdiennes de repos fonctionnel. L'action semble bien directe puisque les effets thyroïdiens de la TSH exogène ne sont pas inhibés par ces tonicardiaques (KUUSISTO, 1953).

In vitro, WOLFF et MAUREY (1958) constatent une diminution de la fixation de l'iode radio-actif par des coupes de thyroïdes en contact avec la K Strophantine, la Strophantidine et la Digitoxine.

WOLFF (1960) retrouve des résultats identiques avec les coupes de thyroïde de plusieurs espèces animales : bœuf, mouton, cobaye, ainsi que l'homme.

Cet auteur reprend la théorie des perturbations électrolytiques et pense que ces altérations sont dues aux mouvements potassiques.

L'action de l'Ouabaine par l'intermédiaire du potassium est confirmée par LEE et INGBAR (1965) qui observent une baisse de K^+ intra-thyroïdien sous l'influence de cette drogue. Celle-ci inhibe

le transport intra-thyroïdien des iodures par un mécanisme différent de l'inhibition obtenue par surcharge iodée.

L'Ouabaine, ainsi que d'autres glucosides cardiaques, inhiberaient une ATP-ase nécessaire au transport iodé intra-thyroïdien.

HORMONES CORTICO-SURRÉNALIENNES ET A. C. T. H.

De nombreuses publications font état des modifications des tests de la fonction thyroïdienne entraînées par l'A. C. T. H. ou les corticoïdes.

Les hormones cortico-surrénaliennes interviennent directement sur le métabolisme de base, quel que soit l'état thyroïdien (BEIER-WALTES, 1950; GREENBERG, 1961; HILL, 1950; KUHL, 1952).

Ce fait peut être facilement prouvé par l'élévation du métabolisme de base, secondaire à un traitement par les corticoïdes alors que la fonction thyroïdienne est nulle (WOLFSON, 1950). Cette modification du métabolisme de base est cependant inconstante, parfois inexistante (MEANS, 1951; PERERA et coll., 1950), parfois même le métabolisme de base diminue comme dans une observation de SALASSA (1950).

De façon inconstante, les corticoïdes élèvent la *cholestérolémie*.

L'étude de l'iode protéique sanguin est plus intéressante.

Nous résumons les différentes publications qui font mention de cet examen dans le tableau ci-après.

De ces publications, les plus significatives concernent les sujets normaux, euthyroïdiens. Il est possible de conclure d'après celles-ci que l'A. C. T. H. et les hormones cortico-surrénaliennes *tendent à diminuer la valeur du PBI*.

L'épreuve de fixation thyroïdienne à l'iode radio-actif est également modifiée par les corticoïdes. WOLFSON et ses collaborateurs trouvent des courbes de fixation de type myxoédémateux.

Le pourcentage d'iode 131 incorporé à la 24^e heure est nettement diminué par la prednisonne et la prednisolone (20 à 80 mg/j pendant 21 à 70 jours — SHERER et SIEFFRING).

FREDERICKSON, administrant des doses massives (500 mg/j) de cortisone à 12 sujets euthyroïdiens, voit passer la fixation moyenne à la 24^e heure de 21 % à 3% après 4 jours de traitement.

Cette action est transitoire, comme le démontrent EINHORN et FRANKSON, chez leurs malades soumis à une cortico-thérapie au long cours après surrénalectomie. L'arrêt de la cortisone entraîne une élévation progressive de fixation thyroïdienne de l'I 132 , mesurée successivement 1, 2, 3, 4 et 5 jours après la suspension thérapeutique.

HOUSSAY et STANBURY (cités par MEANS) font les mêmes constatations en utilisant l'A. C. T. H.

L'élimination urinaire de l'iode 131 est en général augmentée (KUHL et ZIFF, 1952; FREDERICKSON, 1952; BERSON et YALOW, 1952).

Auteurs	Nombre de cas	Clinique	Droque utilisée	Dose et durée	Influence sur le PBI
Beierwaltes 1950	2	Myxœdèmes	Cortisone	1 g/j 4 à 7 j	nulle
Einhorn et Frankson 1961	21	Surrénalectomies normothyroïdiennes	Cortisone	Doses? 4 mois à 4 ans	L'arrêt de la cortisone entraîne une élévation du PBI peu significative. Mais la Cortisone IV entraîne ensuite une chute marquée.
Frederickson 1951	12	euthyroïdiens	Cortisone	500 mg/j plusieurs semaines	Valeur moyenne passe de 5,9 gamma % avant, à 2,2 gamma % après. Persistance du PBI bas 8 semaines après arrêt de la cortisone.
Hardy 1950	12	euthyroïdiens	Cortisone	100 mg/j 7 à 10 j	Chute significative dans tous les cas.
Hill 1950	10 4 3	euthyroïdiens euthyroïdiens Cushing	A. C. T. H. Cortisone ?	Dose? 8 à 33 j Dose? 14 jours ?	Chute dans 6 cas sur 10. Chute dans 2 cas sur 4 P.BI normal.
Houssay et Stanbury 1951	6	euthyroïdien	A. C. T. H.	?	Chute dans 4 cas sur 6.

Auteurs	Nombre de cas	Clinique	Drogue utilisée	Dose et durée	Influence sur le PBI
Salter et Rosenblum	4	$\left\{ \begin{array}{l} 1 \text{ acromégale} \\ 1 \text{ Cushing} \\ 2 \text{ syndromes} \\ \text{néphrotiques} \end{array} \right.$ 1 $\longleftrightarrow$ sclérodermie	A. C. T. H. Cortisone	80 à 100 mg/j pendant 2 à 8 j ? pendant 13 j puis A. C. T. H. pendant 3 j	nulle nulle
Sherer et Sieffring 1956	14	euthyroïdiens	prednisone et prednisolone	20 à 80 mg/j	chute
Szilagyi 1952	5	hyperthyroïdies	A. C. T. H.	?	Chute dans 2 cas, élévation dans 1 cas, nulle dans 2 cas
Wikholm Einhorn 1963	17	hyperthyroïdies	prednisolone	60 mg/j pendant 7 j	Chute non significative
Wolfson 1950	7	rhumatisants	A. C. T. H. ou Cortisone	administrés depuis longtemps	Valeur moyenne inférieure à 4,0 gamma/100 ml

Seuls ZINGG et PERRY (1953) n'admettent pas cette augmentation et concluent que les corticoïdes agissent donc directement sur la thyroïde.

En fait, leurs mesures de radio-activité urinaire n'ont porté que sur les quatre premières heures suivant l'administration orale d'iode 131, ce qui explique probablement leur conclusion discordante.

Peu d'études ont porté sur d'éventuelles *modifications du métabolisme de la thyroxine marquée* par les corticoïdes.

INGBAR et FREINKEL (1955) trouvent chez 8 malades sur 10 une diminution de l'« espace T_4 ». Cette diminution s'accompagne dans 7 cas d'une augmentation du turn-over de la T_4 marquée, mais les auteurs concluent qu'en fin de compte la quantité d'hormone dégradée ne s'est pas modifiée.

Récemment, BLOMSTEDT et EINHORN (1965) ont repris le problème, et après une étude minutieuse arrivent à une conclusion apparemment paradoxale : l'administration d'I 131- T_4 chez un malade sous cortisone entraîne une élévation de la radio-activité urinaire due à la présence d'iodure 131 libre, alors que parallèlement la décroissance sanguine de I 131- T_4 est ralentie. Les auteurs pensent qu'il se produirait une augmentation de la dégradation d'I 131- T_4 , mais que le ralentissement de la décroissance sanguine serait dû à une diminution de l'« espace T_4 » (ce qui rejoint les conclusions d'INGBAR et FREINKEL) par redistribution de la T_4 au profit du secteur intravasculaire. Il reste cependant à expliquer l'habituelle diminution du PBI par les corticoïdes.

Quoi qu'il en soit, cette étude a l'intérêt de montrer la complexité des phénomènes induits par l'A. C. T. H. ou les hormones cortico-surréaliennes. Elle attire également l'attention sur la nécessité de tenir compte des modifications des « compartiments » de l'organisme.

Ainsi, l'« espace-iodure » semble lui aussi modifié par les corticoïdes et certains ont voulu trouver ici l'explication de la diminution de la fixation thyroïdienne. Il se produirait une augmentation de cet espace, l'iodure arrivant à la thyroïde serait moins important, d'où une moindre fixation (FREDERICKSON, 1952).

Le *réflexogramme achilléen* semble raccourci sous l'influence des hormones cortico-surréaliennes comme le suggère l'observation de DE GENNES.

Cette diminution est également retrouvée chez un malade de NUTTALL et DOE (traité par prednisone) et dans les observations rapportées par M. L. DUC (deux syndromes de Cushing et trois sujets traités au long cours par des corticoïdes de synthèse).

A l'inverse, on trouvera un allongement de l'achillogramme au cours de l'insuffisance surrénale non corrigée (M. L. DUC).

Il est absolument impossible d'apporter une explication au mode d'action des corticoïdes par l'étude des cas cliniques. Nous allons

voir si l'expérimentation animale permet une approche de ce problème.

Études expérimentales

Elles sont effectuées habituellement sur le rat et confirment en général les résultats observés chez l'homme :

Le PBI diminue de façon significative sous l'influence de la cortisone (BONDY et HAGEWOOD, 1952).

La fixation thyroïdienne se trouve également diminuée (MONEY, 1951; PERRY, 1951); cette diminution serait (par rapport aux animaux témoins) de l'ordre de 42 % pour la cortisone et atteindrait 62 % pour l'A. C. T. H. (ALBERT, 1952).

La clearance urinaire de l'iode marqué est augmentée dans l'étude de INGBAR (1953), ce qui est également confirmé par WOODBURY (1954). Cette action rénale des corticoïdes est d'autant plus nette chez les animaux d'INGBAR qu'ils étaient hypophysectomisés, et que l'hypophysectomie diminue la clearance iodée urinaire.

L'importance de la perte iodée est diversement appréciée dans le mécanisme d'action des corticoïdes. Certains auteurs n'hésitent pas à y voir la cause primitive de l'ensemble des modifications thyroïdiennes.

Bien que certaines publications soient contradictoires, il est impossible de ne pas évoquer une action directe des corticoïdes ou de l'A. C. T. H. sur la TSH, qu'il s'agisse de sa libération hypophysaire ou de son action périphérique sur la glande cible.

Contre cette hypothèse, citons O'NEAL et HEINBECKER qui montrent que la goitrigénèse du rat induite par le propylthiouracile n'est pas inhibée par la cortisone. PERRY (1951) et ALBERT (1952) font remarquer que si la fixation de l'iode est bien diminuée par la cortisone, cette dernière ne diminue pas la libération thyroïdienne de l'iode, or cette fonction dépend de la TSH. Néanmoins les arguments contraires sont beaucoup plus nombreux :

Histologiquement, la réaction hypophysaire secondaire à une thyroïdectomie est diminuée par la cortisone (LEDERER, 1952).

BROWN-GRANT (1954 et 1955) trouve à l'inverse de PERRY et de ALBERT une baisse de la libération thyroïdienne de l'iode chez le lapin et le rat recevant de la cortisone.

D'autres études confirment l'intervention de la TSH dans l'action thyroïdienne des corticoïdes (VERZAR et VIDOVIC, 1952) ou de l'A. C. T. H. (BROWN, 1952; WOODBURY, 1951). Il semble que les corticoïdes agissent en l'absence d'hypophyse, en inhibant directement l'effet thyroïdien de la TSH, comme le prouvent les expériences réalisées chez les animaux hypophysectomisés recevant de la TSH exogène (PASCHKIS et coll., 1952; VERZAR et VIDOVIC, 1952).

L'hypothèse d'une inhibition partielle d'une phase de l'hormo-

nogénèse thyroïdienne (par action directe des corticoïdes sur la glande) émise par HALMI, ne semble pas devoir être retenue. En effet, on ne retrouve aucune anomalie dans les rapports entre I-, MIT, DIT et T₄ des préparations de thyroïdes préalablement soumises à la cortisone (MIGEON et coll., 1952).

Nous ne nous hasarderons pas à proposer une conclusion précise au terme de l'étude de ces différentes publications. Les corticoïdes ne doivent pas avoir une action élective, ils agissent probablement aux différentes étapes du métabolisme thyroïdien. L'intérêt de cette étude nous semble se situer à un tout autre point de vue. Cet intérêt est triple et peut se résumer en 3 propositions :

— Quelle est l'incidence de l'état hypophyso-surrénalien dans l'apparition d'une dysthyroïdie?

— Peut-on en tirer des indications thérapeutiques dans les dysthyroïdies?

— Et surtout, quelle est l'incidence de l'emploi des corticoïdes sur les explorations de la fonction thyroïdienne?

La première question pose le problème des corrélations surrénio-thyroïdiennes au point de vue pathologique.

Expérimentalement, la cortisone seule ne semble pas être goitrigène (D'ANGELO, 1953; CHEYMOL, 1952). En pathologie humaine, nous avons seulement relevé les 3 observations de ROYER et VERMEIL où la corticothérapie semble avoir eu un rôle goitrigène. Ces cas sont indiscutables puisque le goitre de ces sujets augmentait et diminuait parallèlement à l'administration et à l'arrêt du traitement. Ces auteurs pensent à une carence iodée par augmentation de la fuite rénale. L'administration d'iode entraîne une régression du goitre.

Le rôle des corticoïdes dans le déclenchement d'une maladie de Basedow a été à nouveau évoqué dans de récentes publications (SATALINE, 1964; BROWN et LOWMAN, 1964).

La lecture de ces faits n'est pas concluante, le nombre des observations est minime, et surtout il est impossible d'éliminer une coïncidence. Le problème d'une coïncidence se trouve également évoqué lorsque l'on envisage les rapports entre l'hyperthyroïdie et l'insuffisance surrénale (GILBERT-DREYFUS, 1960).

La première approche statistique est due à GASTINEAU et ARNOLD qui ont étudié l'incidence de l'hyperthyroïdie dans une population de 538 Addisoniens suivis à la Mayo Clinic de 1913 à 1928 (malheureusement, cette étude ancienne ne bénéficie pas d'explorations biologiques valables). Les auteurs trouvent 15 maladies de Basedow « probables » et concluent que l'incidence de l'hypocorticisme existe peut-être, mais est certainement minime.

Dans cette statistique, on trouve rassemblés les cas d'hyperthyroïdies apparaissant chez les Addisoniens et les insuffisances surrénales au cours de l'hyperthyroïdie. Cette deuxième forme est

beaucoup plus fréquente et ne rentre pas dans le propos que nous envisageons (Mc COHANEY, 1960). Si l'on n'étudie que la première forme, c'est-à-dire la responsabilité éventuelle de l'insuffisance surrénale dans l'éclosion d'une hyperthyroïdie, les cas publiés deviennent alors beaucoup plus rares. FREDERICKSON (1951) trouve 8 observations chez 180 Addisoniens et conclut cependant à une fréquence 10 fois supérieure à celle d'une population normale. Mais GREENBERG rapportant le 13^e cas certain de la littérature en 1961 (premier cas rapporté par ROSSLE en 1914) pense qu'il n'y a pas de différence significative sur le plan statistique. Le seul point important à signaler à la lecture de ces observations réside dans l'aggravation constante de l'hypocorticisme par l'hyperthyroïdie.

Il serait inexact de penser que c'est l'association Addison-thyréotoxikose qui a suggéré l'essai des corticoïdes dans la lutte contre l'hyperthyroïdie. En effet, cette idée est beaucoup plus ancienne puisque SOLIS-COHEN envisageait dès 1897 le traitement du goitre exophtalmique par les préparations de thymus ou de surrénales.

SHAPIRO (1924) rapporte son expérience sur 20 cas de maladie de Graves-Basedow et trouve que les émulsions de cortex surrénal de bœuf entraînent une amélioration sensible de certains signes cliniques.

Cependant ces conclusions ne semblent pas vérifiées par des travaux plus récents. Ceux-ci constatent au contraire une action inconstante et bien modeste des hormones cortico-surrénales ou des corticoïdes de synthèse (HILL et coll., 1950; FREDERICKSON et coll., 1952; WIKHOLM, 1963). Ces médications ne sont d'ailleurs pas retenues, ou se trouvent simplement citées pour mémoire dans les traités classiques.

Nous avons eu l'occasion de pratiquer une épreuve de fixation à l'iode 131 au cours d'une hyperthyroïdie, avant et après une cure d'A. C. T. H. motivée par une sclérose en plaques évolutive. L'hyperthyroïdie était cliniquement évidente, avec l'ensemble des signes cliniques.

Les chiffres de la première fixation thyroïdienne furent les suivants :

1 ^{re} heure :	41 %	de la dose ingérée,
4 ^e heure :	40 %	,
1 ^{er} jour :	32 %	,
2 ^e jour :	32 %	,
3 ^e jour :	32 %	.

Cette courbe n'est pas entièrement typique, mais possède un maximum très précoce.

La malade reçut une cure d'A. C. T. H. sous forme de perfusions I. V. à doses dégressives. Après 10 jours d'A. C. T. H. ordi-

naire (100 à 50 U/j), la fixation n'est pas diminuée: elle est même plus typique :

1 ^{re} heure :	42 %
4 ^e heure :	52 %
1 ^{er} jour :	37 %
2 ^e jour :	35 %
3 ^e jour :	32 %

Aucune amélioration ne fut enregistrée pendant le traitement, sur le plan thyroïdien.

Le problème de l'action des hormones cortico-surréaliennes dans le traitement de la crise thyroétoxisque aiguë est totalement différent et nous n'avons pas à l'envisager ici.

L'influence des hormones cortico-surréaliennes sur les tests d'exploration de la fonction thyroïdienne nous semble donc le point le plus important.

Nous rappellerons pour conclure ce chapitre que ces hormones :

— élèvent de façon inconstante le métabolisme de base et la cholestérolémie;

— sont susceptibles de diminuer le PBI;

— diminuent les valeurs de l'épreuve de fixation thyroïdienne à l'iode 131;

— augmentent l'élimination urinaire de l'iode;

— semblent augmenter l'« espace-iode » et diminuer l'« espace-T₄ ».

LA MÉDULLOSURRÉNALE

La médullosurrénale et ses produits de sécrétion nous retiendront peu, car leur utilisation en thérapeutique est toujours de courte durée; le problème d'un retentissement éventuel sur la fonction thyroïdienne ne se pose donc guère.

Nous signalerons simplement que chez l'animal l'injection d'adrénaline entraîne une nette diminution de la fixation thyroïdienne (SOFFER, GRABLOVE et JAILER, 1949); BROWN-GRANT, 1956 et 1960). Cette diminution est évaluée par BOTKIN et JENSEN (1951) à 56 % par rapport au lot témoin (mesures effectuées deux heures après l'administration d'iode marqué) et elle s'accompagne d'une diminution de la sécrétion hormonale.

Cette diminution de la fixation précoce de la thyroïde est également retrouvée par WILLIAMS, JAFFE et KEMP (1949) et par BROWN-GRANT et GIBSON (1956), mais les premiers observèrent par contre une majoration des chiffres de la 24^e heure.

Chez l'homme, REISS, FORSHAM et THORN (1949) constatent pour leur part une augmentation de la captation thyroïdienne.

La question a été reprise récemment par HAYS (1965) qui retrouve,

comme chez l'animal, des variations des chiffres de fixation en fonction du moment où l'on injecte l'adrénaline et celui où l'on administre l'iode isotopique. Du point de vue pratique, nous retiendrons essentiellement que 24 heures après l'administration d'adrénaline, il n'y a plus aucun effet sur la capacité de concentration de l'iode par la thyroïde.

Enfin, le *réflexogramme achilléen* n'est pas modifié par l'administration de 0,5 mg d'adrénaline chez 3 sujets jeunes normaux (NUTTALL et DOE, 1964).

Le mode d'action de l'adrénaline sur la thyroïde est encore mal connu; BROWN-GRANT (1956) avait suggéré qu'en fait les modifications de la captation thyroïdienne étaient en rapport avec des perturbations vaso-motrices, à type de vaso-constriction passagère avec ischémie de la glande. Ceci semble impossible à retenir, car chronologiquement, la vaso-constriction est terminée bien avant que ne se corrige l'hypo-fixation de la glande.

GRINBERG (1964) a suggéré dernièrement un mode d'action central avec intervention indirecte au niveau du diencéphale. Cet auteur retrouve, en injectant de la T_4^* , une quantité beaucoup plus importante de T_3^* néoformée lorsque l'on ajoute de l'épinéphrine. On peut penser que cette augmentation de T_3 met en jeu le feed-back et que la conséquence finale de l'administration d'adrénaline serait une diminution de sécrétion de TSH.

Il nous reste à terminer cette question en rappelant brièvement les modifications rencontrées parfois au cours des phéochromocytomes. Nous reproduisons ici les conclusions formulées dans leur revue générale par HERMANN et MORNEX (1964). Le métabolisme de base se trouve augmenté de façon notable, la cholestérolémie ne varie pas et le PBI n'a jamais été trouvé modifié lorsqu'il a été mesuré.

L'exploration isotopique a été rarement pratiquée, puisque les auteurs cités précédemment ne la retrouvent mentionnée que 12 fois. Il est impossible de schématiser l'aspect des courbes rencontrées qui est du type normal, hypo- ou hyperfixant.

HERMANN et MORNEX pensent que l'augmentation générale du métabolisme entraîne une thyroïse réactionnelle pouvant même se traduire cliniquement par un goitre et biologiquement par une hyperfixation. Peut-être cette stimulation thyroïdienne persiste-t-elle ensuite pour son propre compte, expliquant les cas d'association hyperthyroïdie-phéochromocytome.

LES HORMONES SEXUELLES

Œstrogènes

« Que l'ovaire influence considérablement le fonctionnement de la glande thyroïde, la clinique nous le rappelle à chaque instant » (J. LEDERER, 1946).

Cette affirmation est vérifiée non seulement par la clinique, mais également sur le plan biologique.

Le métabolisme de base semble rarement influencé par les œstrogènes (DOWLING, 1956; ENGSTROM, 1954), lorsqu'il est modifié l'on note une tendance à la diminution (ENGBRING, 1959).

Le réflexogramme achilléen n'a pas été étudié à notre connaissance, cependant DOWLING (1956) signale parfois un allongement de la relaxation des réflexes ostéo-tendineux après administration de diéthylstilboestrol à raison de 30 à 75 mg/j pendant 4 à 8 semaines. Il s'agit de doses importantes, les sujets étudiés sont soit normothyroïdiens, soit des myxœdémateux, soit des panhypopituitarismes et l'auteur ne signale pas dans quels cas ce trouble de la relaxation s'est produit. Nous pensons donc que ce problème mériterait d'être repris et permettrait peut-être de déceler un hypométabolisme fruste, alors que classiquement, on insiste sur l'absence de toute manifestation clinique malgré une perturbation constante de l'iode protéique.

Le PBI est en effet la constante biologique la plus nettement perturbée. L'administration d'œstrogènes entraîne une augmentation marquée du PBI, qui se produit dès la 24^e heure. A titre d'exemple, KOPETZ (1964) trouve chez 5 femmes ménopausées une valeur moyenne du PBI à 5,6 gamma %; cette valeur passe à 8,6 gamma % après 24 heures d'œstradiol et à 11,5 gamma % après 2 jours de traitement (5 mg par jour).

Après 3 jours, le taux moyen redescend à 7,1 gamma %, ce qui pourrait faire penser à un effet transitoire.

En fait, un traitement au long cours (4 à 8 semaines dans les expériences de DOWLING) produit toujours une élévation du PBI chez les sujets euthyroïdiens. ENGSTROM (1954) estime même que l'élévation est progressive et n'atteint son maximum que vers la 3^e semaine, avec une valeur en plateau par la suite.

Cette élévation du PBI se produit-elle également dans les dysthyroïdies?

— Au cours de l'hyperthyroïdie, il est impossible de conclure puisque ceci semble être le cas chez une patiente de KOPETZ et dans deux observations sur quatre de DOWLING (1960), alors que chez une de nos malades il ne se produit aucune modification.

KOPETZ note un PBI passant de 9,4 gamma % (avant traitement) à 13,9 gamma % 24 heures après 5 mg de benzoate d'œstradiol; par contre, après 2 jours de traitement, on assiste pratiquement à un retour au chiffre de départ et le 3^e jour le PBI est à 6,8 gamma %.

Dans notre observation, il s'agissait d'une patiente présentant une maladie de Basedow sévère avec exophtalmie maligne. Pour juguler une brutale poussée évolutive au niveau de l'œil, un traitement d'appoint à l'aide de diénoestrol est tenté. La malade reçoit une dose

totale de 50 mg étalée sur dix jours qui n'entraîne aucune variation du PBI :

- 13,8 gamma % avant traitement;
- 13 gamma % après 50 mg de diénoestrol.

Nous pensons que cette observation est intéressante en raison du médicament utilisé, qui est considéré comme agissant essentiellement au niveau du couple hypothalamo-hypophysaire.

— Le problème des variations du PBI au cours des états myxœdémateux a été plus souvent envisagé, car il peut servir d'argument dans le mécanisme pathogénique que nous envisagerons ultérieurement. DOWLING (1956) et ENGSTROM (1954), administrant du diéthylstilboestrol chez des myxœdémateux traités par de l'extrait thyroïdien, ne trouvent aucune modification de l'iode protéique. Dans ces deux publications, il s'agissait soit de myxœdémateux primaires, soit de panhypopituitarismes.

Ces auteurs concluent donc que les modifications du PBI exigent une fonction hypophyso-thyroïdienne normale.

Néanmoins ENGBRING et ENGSTROM en 1959 reviennent sur ces conclusions, car lorsque leurs myxœdémateux reçoivent non plus de l'extrait thyroïdien, mais de la thyroxine, il se produit alors une élévation du PBI. Et les auteurs concluent que l'axe hypophyso-thyroïdien entre en jeu chez l'individu normal, mais n'est pas impérativement nécessaire.

L'élévation de l'iode protéique correspond bien à une modification de la fraction hormonale, puisque la valeur du BEI se révèle également augmentée (FISCHER et ODDIE, 1963).

Les modifications de l'épreuve de fixation à l'iode 131 induites par les œstrogènes ont été relativement peu étudiées chez l'homme et demanderaient une étude plus complète. DOWLING (1956 et 1959) n'observe aucune variation de la quantité d'iode 131 fixé à la 24^e heure par la thyroïde; par contre, FISHER et ODDIE (1963) trouvent une augmentation de la radio-activité thyroïdienne à la 24^e heure. Nous aurons l'occasion d'aborder à nouveau ce problème sur le plan expérimental, où les observations sont beaucoup plus nombreuses.

L'absence de variation des chiffres de fixation est assez surprenante dans les travaux de DOWLING, INGBAR et FREINKEL, puisque dans une autre publication (1958) ces auteurs ont observé une élévation de la *clearance thyroïdienne*. On comprend mal comment une glande peut augmenter la libération d'un produit sans élever sa captation, ou du moins sans augmenter sa vitesse de captation. En fait, les deux références précédentes ne font allusion qu'à des mesures de 24^e heure, par conséquent cela ne préjuge en rien du reste de la cinétique thyroïdienne de l'iode marqué.

La *clearance urinaire de l'iode 131* (après injection de $^{131}\text{I Na}$) ne montre pas de variations significatives. Chez 9 sujets recevant du

diéthylstilboestrol, DOWLING (1960) enregistre une diminution dans 5 cas, une élévation dans 2 cas et aucune modification chez les 2 derniers patients.

La mesure de l'« espace-iode 131 » montre une légère augmentation cependant significative sur le plan statistique. Cet espace iode est calculé en prolongeant jusqu'à l'instant 0 la droite représentant graphiquement la décroissance de la radio-activité plasmatique au cours du temps (après injection I. V. de 50 microcuries de ^{131}I et traduction graphique sur papier semi-logarithmique).

La cinétique hormonale étudiée grâce à l'injection de $^{131}\text{I}-\text{T}_4$ fournit des renseignements fort concordants par rapport au PBI. En effet la *demi-vie de la thyroxine* marquée est augmentée de façon significative (ENGBRING, 1959; DOWLING, 1960).

Parallèlement à ce résultat, on trouve une diminution de l'excrétion fécale de l' ^{131}I chez l'homme ayant reçu de la T_4 marquée (DOWLING, 1960). Cette constatation est confirmée chez le rat par GROSVENOR (1962), nous signalons ce fait ici afin d'éviter une répétition au chapitre expérimental que nous allons envisager maintenant.

Données expérimentales

Ces données sont assez difficiles à interpréter en raison de la discordance importante régnant entre les différentes publications.

Du point de vue histologique, les modifications induites par les œstrogènes ont fait l'objet d'études déjà anciennes. La lecture de ces travaux est assez déroutante, puisque selon les différents auteurs les œstrogènes sont responsables :

- soit d'une augmentation de volume de la thyroïde (LEIBY, 1933; PINCUS, 1933; FREUDENBERGER, 1937) avec réaction histologique d'hyperplasie (DE AMILIBIA, 1936; DESCLIN, 1951) ou d'images prolifératives (CHOUKE, 1935);

- soit d'une involution avec atrophie thyroïdienne (KARP, 1934; KREITHAR, 1939; FRANCK, 1937) avec parfois des images de destruction cellulaire (MORRELL, 1941).

En fait, ces résultats contradictoires peuvent trouver leur explication par le travail ancien de TAGLIAFERO (1933) qui avait montré que la durée d'administration jouait un rôle important. Ainsi cet auteur remarquait chez le rat et le cobaye que les œstrogènes administrés pendant 5 à 10 jours entraînaient une hyperplasie thyroïdienne, mais qu'au-delà de 30 jours la glande était entrée en involution.

Ces notions de durée et de dose sont très importantes à retenir pour l'interprétation des différentes publications concernant les effets des œstrogènes chez l'animal de laboratoire.

Ces considérations sont valables pour l'étude isotopique de la cinétique thyroïdienne. Ainsi il est habituel d'évoquer le travail de

PASCHKIS (1948) et de conclure que le benzoate d'œstradiol ne modifie pas le pourcentage de la fixation thyroïdienne de l'iode 131. Il faut cependant remarquer que dans cette publication il s'agissait de la fixation mesurée 4 heures après l'injection isotopique.

La fixation thyroïdienne mesurée à la 24^e heure semble par contre augmentée après un traitement de courte durée (5 jours) alors qu'après 20 jours d'œstrogènes les variations sont beaucoup plus difficilement interprétables (FELDMAN, 1956). Des variations de posologie peuvent également fournir des résultats diamétralement opposés. Par exemple, chez le rat ou le cobaye, il se produit une libération thyroïdienne de l'iode marqué supérieure à la normale, après administration de 1 gamma par jour d'œstrogène pendant 3 jours; le résultat inverse est observé si l'on injecte 10 à 100 gamma par jour pendant 3 jours.

Nous sommes tentés de penser que le produit utilisé peut également avoir une action plus ou moins marquée.

Nous avons rapporté ces différentes publications dans le but de montrer la difficulté d'interpréter de tels résultats et surtout d'en tirer argument pour confirmer ou infirmer une des hypothèses pathogéniques proposées.

Ces hypothèses pathogéniques sont dominées actuellement par l'étude des liaisons entre les hormones thyroïdiennes et leurs protéines vectrices.

L'augmentation des liaisons T_4 -TBP a fait l'objet de plusieurs études de DOWLING, INGBAR et FREINKEL qui retrouvent cette modification quelque soit l'état thyroïdien ou hypophysaire.

On admet bien entendu que l'augmentation du PBI en est la conséquence directe; cependant certains résultats sont assez difficiles à interpréter. Ainsi nous avons vu que DOWLING (1956) ne trouve que deux fois des modifications de l'iode protéique chez ses quatre hyperthyroïdiens alors que la liaison TBP- T_4 est toujours augmentée après l'œstrogénothérapie.

Le mécanisme d'augmentation de cette liaison fait intervenir l'action des œstrogènes dans l'anabolisme protidique. Ces hormones stimulent électivement l'anabolisme des alpha-globulines (LEMARCHAND-BERAUD et VANNOTTI, 1964). On aurait donc une augmentation de la TBG qui se lierait avec une certaine quantité de thyroxine libre; ce fait est très important pour toute reproduction du phénomène. En effet, il doit être impossible de retrouver *in vitro* une élévation de T_4 -TBP lorsque l'on ajoute à un sérum normal une certaine quantité d'œstrogène. Et c'est effectivement ce qu'ont observé LEMARCHAND-BERAUD et VANNOTTI (1964) qui ne constatent aucune modification significative de la quantité de T_4 marquée liée aux protéines, ni d'anomalie de répartition entre les différentes fractions protéiques vectrices comme on peut en trouver avec d'autres drogues.

Ces variations de la quantité liée de T_4 ont amené à proposer l'enchaînement suivant :

- l'augmentation de T_4 -TBP entraîne dans un premier temps une diminution de la T_4 libre, or seule cette fraction intervient dans le mécanisme du feed-back et dans le métabolisme cellulaire;

- il se produit donc :

- un ralentissement de l'utilisation hormonale périphérique d'une part,

- une augmentation de la TSH circulante;

- la TSH augmente donc l'activité thyroïdienne, avec augmentation des chiffres de fixation thyroïdienne et production hormonale excessive.

Il est probable, comme le suggère la clinique, que cette réaction en chaîne s'arrête assez rapidement. Lorsque les alpha-globulines vectrices sont saturées, la quantité d'hormone libre redevient normale, et la commande hypophysaire retrouve un fonctionnement normal. Si l'hypothèse du rôle primordial de l'anabolisme protéique est juste (ce qui semble démontré), on peut logiquement penser que la réaction se trouve limitée par les possibilités anabolisantes des œstrogènes.

Ceci est en accord avec les constatations cliniques, qui se résument essentiellement à une élévation isolée du PBI et éventuellement de très discrets signes d'hypométabolisme dont l'authenticité demanderait une plus vaste enquête. Ce retour progressif à une fonction normale expliquerait également les constatations différentes selon la durée du traitement.

L'action des œstrogènes se résume-t-elle à ce simple effet d'anabolisme protéique?

À la suite de divers travaux, d'autres points d'impact furent évoqués :

- action thyroïdienne directe;

- action centrale.

L'action thyroïdienne directe des œstrogènes peut être évoquée à la suite d'expériences conduites chez des animaux hypophysectomisés qui présentèrent les mêmes modifications que des animaux intacts (ENGBRING, 1959). PINCUS dès 1933 avait noté que les œstrogènes entraînaient chez le rat des modifications thyroïdiennes sans altération histologique hypophysaire. KENNEDY détruisant la région hypothalamique qui présiderait à la libération de TSH, trouve les mêmes modifications thyroïdiennes que chez l'animal témoin.

D'autres auteurs ont cherché des arguments non plus chez l'animal mais chez l'homme. C'est ainsi que DOWLING et collaborateurs (1958) ont bloqué la fonction hypophysaire par la T_3 et constaté que la libération thyroïdienne de l'iode 131 se produisait encore sous l'influence des œstrogènes. GROSVENOR (1962) obtient le même

résultat par la T_4 chez le rat, à condition que l'inhibition soit partielle. En fait, ces expériences se heurtent à une critique évidente : l'administration d'œstrogènes entraînant une augmentation d'hormone liée, une partie de la T_3 ou de la T_4 exogènes se trouve elle-même inactivée, et l'inhibition de la TSH peut être levée. Ceci semble particulièrement évident dans le travail de GROSVENOR où l'inhibition devait être partielle, pour obtenir une réaction thyroïdienne secondaire à l'œstrogénothérapie.

Aucun argument n'est donc en faveur d'une action directe, thyroïdienne, des œstrogènes. Précisons encore que le 3H -hexoestrol n'est pas fixé par la thyroïde (MICHAEL, 1965).

Le problème d'une stimulation centrale hypothalamique obtenue par les œstrogènes a été envisagé par de nombreux auteurs, mais n'a reçu aucune solution.

Nous avons vu précédemment que des arguments incertains semblaient démontrer l'inverse. Aucun argument positif formel ne peut être apporté, et les études isotopiques sont contradictoires. BENGTSSON (1963) ne trouve pas d'accumulation centrale de ^{14}C -œstrone, alors que MICHAEL (1965) met en évidence une importante radio-activité hypophysaire après injection de 3H -hexoestrol.

Cette question n'est pas claire et nous n'avons pas la prétention de la résoudre. Nous pensons cependant qu'il est peu logique d'imaginer que les œstrogènes entraînent une stimulation directe hypothalamo-hypophysaire aboutissant finalement à une sécrétion de TSH. On ne voit pas pourquoi dans ce cas cette sécrétion serait stoppée par une administration de longue durée. On ne comprend pas non plus l'amélioration clinique de certains Basedow à prédominance diencephalo-hypophysaire sous l'influence de ces médications. Nous sommes portés à penser que le phénomène primitif est bien périphérique, protéinique. Le schéma proposé antérieurement semble donc à retenir en dernière analyse et nous ajouterons pour preuve finale l'observation de INGBAR (citée par DOWLING, FREINKEL et INGBAR, 1960) d'un sujet dépourvu de TBG plasmatique. L'administration d'œstrogènes n'entraîne bien entendu aucune liaison T_4 -TBG, et parallèlement aucun autre trouble de la fonction thyroïdienne ne fut enregistré.

Nous terminerons en signalant qu'à côté des perturbations du PBI enregistrées au cours de l'œstrogénothérapie, qui nous occupent seules ici, on peut observer spontanément de telles anomalies. C'est ainsi que l'élévation de l'iodémie protéique est très classique au cours de la grossesse, et qu'elle peut se rencontrer dans les états d'hyperfolliculinie vraie.

Nous avons eu ainsi l'occasion d'observer un tel état hyperfolliculinique avec élévation du PBI :

Il s'agissait d'une jeune fille de 22 ans qui présentait un tableau de dysménorrhée et chez laquelle le dosage des phénol-stéroïdes était à 138 gamma par 24 heures.

Cette patiente ne présentait aucun trouble thyroïdien évident, il n'y avait pas de goitre. On notait simplement une discrète frilosité, quelques troubles circulatoires des membres inférieurs à type d'acrocyanose.

Le PBI mesuré à deux reprises était à 14,8 et 16,5 gamma % (normale comprise entre 4 et 8 gamma % avec la technique utilisée), donc nettement de type hyperthyroïdien.

Le réflexogramme achilléen était normal à 280 milli-secondes.

Pour résumer ce chapitre, nous rappellerons que les œstrogènes :

- n'entraînent aucun trouble clinique évident;
- ne perturbent pas le métabolisme de base;
- ne modifient pas la clearance urinaire de l'iodure;
- entraînent des modifications variables de l'épreuve de fixation et du réflexogramme achilléen qui mériteraient d'être précisées par des recherches complémentaires.

L'élévation du PBI représente la perturbation la plus importante de l'œstrogénothérapie.

Progestérone

Elle a beaucoup moins retenu l'attention que les œstrogènes et nous ne disposons que de résultats fragmentaires dont la plupart sont expérimentaux. Nous n'avons trouvé en particulier aucune référence sur ce sujet dans les cinq dernières années de l'Index Medicus.

Nous citerons le travail de ZINGG et PERRY (1953) qui ont étudié la libération thyroïdienne de l'iode 131 en mesurant les radio-activités thyroïdienne et plasmatique aux 2^e, 4^e, 26^e et 50^e heures.

L'administration de 25 mg/j pendant 6 jours entraîne une diminution de la libération thyroïdienne de l'iode.

Les auteurs concluent que cette diminution n'est pas la conséquence d'une majoration de la clearance urinaire de l'iode. Il est nécessaire de faire une réserve sur cette conclusion, car nous avons déjà eu l'occasion de signaler que leurs mesures urinaires ne portaient que sur les quatre heures ayant suivi l'administration d'iode. Or, cette même conclusion se trouve contredite au sujet des corticoïdes.

Nous n'insisterons pas sur les autres paramètres de la fonction thyroïdienne qui n'ont pas fait l'objet d'études importantes.

Rappelons que la progestérone possède une action hyperthermisante, à l'origine du décalage thermique physiologique de la deuxième moitié du cycle. Il faut donc tenir compte de l'administration de progestatifs dans l'interprétation d'un métabolisme de base.

Du point de vue expérimental, nous citerons quelques travaux qui ne doivent être extrapolés qu'avec la plus extrême prudence.

Certains travaux se sont attachés à étudier l'influence de la progestérone sur la réaction thyroïdienne aux substances goitrigènes.

C'est ainsi que EMGE et LAQUEUR (1941) remarquaient que la réaction goitrigène était affectée par l'administration de progestérone, contrairement aux œstrogènes qui demeurent sans effet.

ESKIN (1961), administrant du propylthiouracile et de la progestérone à des rats, constate que l'hyperplasie thyroïdienne est plus marquée que par l'antithyroïdien seul. Pour cet auteur, la progestérone stimulerait donc l'axe hypophyso thyroïdien, et expliquerait la poussée d'un goitre préexistant au cours de la grossesse et des menstruations.

Il est impossible de suivre ESKIN dans ces conclusions, car la grossesse ne représente pas seulement une inondation hormonale, mais également une augmentation de l'ensemble du métabolisme de l'organisme avec augmentation des besoins. Ces modifications s'accompagnent souvent d'un goitre compensateur d'un état hypométabolique antérieur. Par ailleurs, l'expérience clinique démontre chaque jour que les poussées thyroïdiennes menstruelles peuvent se produire chez des femmes présentant une insuffisance progestative.

Il faut d'ailleurs remarquer que le protocole précédant fait intervenir un antithyroïdien de synthèse. Par contre, MONEY (1950), administrant de la progestérone seule pendant 10 jours à des rats, ne constate aucune augmentation de volume de la thyroïde. Cependant, la stimulation de l'axe hypophyso-thyroïdien peut être envisagée puisque la fixation thyroïdienne à la 24^e heure se trouve augmentée.

Cette stimulation hypophyso-thyroïdienne a fait rechercher un « antagonisme » entre les hormones thyroïdiennes et la progestérone. Les expériences réalisées à ce sujet font appel à des protocoles discutables. Par exemple, DOISY et LARDY (1957) ne constatent pas de réduction du métabolisme de base du rat rendu hyperthyroïdien par la thyroxine, la T_3 ou les extraits thyroïdiens.

Ces différentes publications ne permettent aucune conclusion définitive, et nous pensons que le peu d'intérêt suscité par la progestérone par comparaison aux œstrogènes, est dû à son effet certainement négligeable aux doses habituellement utilisées en thérapeutique. Ceci n'est pas le cas pour les œstrogènes qui agissent même à faible dose. Nous aurons l'occasion d'y revenir dans un chapitre prochain.

Androgènes

Ils entraînent d'importantes modifications des paramètres de la fonction thyroïdienne. Par contre, nous n'avons relevé aucun cas où des troubles cliniques seraient apparus après l'administration d'androgènes.

— *Le métabolisme de base* peut être perturbé puisque les androgènes possèdent des propriétés hyperthermisantes. Ces propriétés sont plus ou moins marquées selon l'androgène considéré :

SANDIFORD (1944) remarque une élévation du métabolisme de base chez les sujets atteints d'hypogonadisme et recevant du *propionate de testostérone*.

Deux sujets recevant de la *17-alpha-méthyl-19-nortestostérone* (30 mg par jour pendant 2 à 6 mois) voient passer leur métabolisme de base de + 13 à + 40 % et de + 4 % à + 30 %. Dans le premier cas, le retour à la normale est observé 6 semaines après l'arrêt de la médication (FELDMAN et CARTER, 1960).

Les auteurs précédents signalent des variations beaucoup plus faibles après l'administration de testostérone.

L'androstérone a entraîné une augmentation du métabolisme chez un myxœdémateux (HELLMAN, 1959).

Cet effet thermogène se trouve réalisé au maximum lorsque l'on injecte de l'Étiocholanolone, dont l'action pyrogène est bien connue (KAPPAS, 1958; BRET et RAYMOND, 1960). Ceci ne comporte aucune conséquence pratique puisqu'en clinique humaine l'Étiocholanolone circule sous une forme conjuguée inactive et que cet androgène n'est pas utilisé en thérapeutique. Les fièvres périodiques avec étiocholanolone libre élevée sont aujourd'hui fort discutées.

Nous avons vu que le métabolisme de base pouvait être modifié par les androgènes, même chez le myxœdémateux; par contre, dans certaines formes d'hyperthyroïdies (avec hyperfolliculinie), OLMER utilisant le propionate de testostérone dans un but thérapeutique, obtient une diminution du métabolisme de base ainsi qu'une amélioration clinique et une diminution du goitre.

— *Le cholestérol* varie également au cours de l'androgénothérapie.

L'androstérone et ses dérivés entraînent une diminution de la cholestérolémie totale des sujets normaux, myxœdémateux ou porteurs d'une hypercholestérolémie (FURMAN et HOWARD, 1962, RANNEY et SAUNDERS, 1964). Cette diminution est de l'ordre de 20 % du taux de départ selon HELLMAN et coll. (1959).

L'androstérone injectée à raison de 50 mg par jour pendant un mois entraîne en plus une diminution des triglycérides, des phospholipides et de la fraction bêta-lipoprotéinique (COHEN, 1961).

Par contre, la *méthyltestostérone* administrée chez 4 sujets par FEDERMAN (1958) augmente la cholestérolémie.

Une variation identique est rapportée par FELDMAN et CARTER (1960) au cours d'un traitement par la *17-alpha-méthyl-19-nortestostérone* chez 8 femmes. L'administration de cet androgène à raison de 30 mg par jour pendant 6 semaines à 7 mois fait passer la cholestérolémie moyenne de 2,38 g par litre à 3,80 g par litre. Cette augmentation se produit vers la huitième semaine, atteint son maximum après 15 semaines. Le retour à une cholestérolémie normale exige 2 à 6 semaines.

L'administration de 100 mg de *propionate de testostérone* 3 fois par semaine réalisée par les mêmes auteurs entraîne des variations

beaucoup plus modestes (la cholestérolémie moyenne passe de 2,44 g par litre à 2,64 g par litre).

— Contrairement aux modifications variables de la cholestérolémie selon l'androgène utilisé, *l'iode protéique est constamment abaissé* par ce type de médications. Quelques exemples vont nous montrer l'importance chiffrée de cette diminution du PBI.

Le propionate de testostérone injecté pendant une quarantaine de jours à raison de 50 mg trois fois par semaine entraîne des taux du PBI de type myxœdémateux chez 5 des 7 patientes de KEITEL et SHERER (1957).

Chez 22 sujets euthyroïdiens, dont la valeur moyenne spontanée du PBI était avant le traitement de 4,7 gamma pour 100 ml, l'administration de testostérone (50 mg par jour pendant 14 à 20 jours) fait passer le taux moyen à 3,0 gamma pour 100 ml (ENGBRING, 1959).

KOPETZ (1964) obtient des résultats superposables à l'aide de doses beaucoup plus faibles : chez 5 femmes 5 mg de propionate de testostérone donnent les modifications suivantes du PBI :

valeur moyenne avant traitement	= 5,9 gamma/100 ml
valeur moyenne après 24 h de testostérone	= 2,9 gamma/100 ml
valeur moyenne après 48 h de testostérone	= 1,4 gamma/100 ml
valeur moyenne après 72 h de testostérone	= 1,4 gamma/100 ml

Ces résultats sont intéressants, car ils montrent la rapidité de la variation du PBI et son importance, qui conduit à des chiffres rencontrés habituellement dans le myxœdème cliniquement évident.

KOPETZ, VOLKMER et SCHWARTZ fournissent également une intéressante étude des effets de l'association benzoate d'œstradiol-propionate de testostérone. Ceci nous semble important puisque l'on utilise souvent en thérapeutique le mélange œstrogène-androgène. Ces auteurs montrent que les variations du PBI se font tantôt dans un sens, tantôt dans l'autre, selon la quantité relative d'une hormone par rapport à l'autre. Ainsi, avec une dose fixe de benzoate d'œstradiol de 5 mg, on assistera à une diminution du PBI pour des doses de 250 et 150 mg de testostérone. Par contre, avec 75 mg de testostérone, KOPETZ observe une élévation du PBI très nettement supérieure aux chiffres obtenus par les œstrogènes seuls. Cette potentialisation n'est pas explicable actuellement.

La méthyltestostérone entraîne également une chute du PBI dans 5 cas sur 6 selon KEITEL et SHERER (1957), 4 fois les valeurs obtenues étaient de type hypothyroïdien (doses administrées : 25 mg par jour pendant 50 jours).

FELDMAN et CARTER (1960) fournissent les résultats suivants avec la 17-alpha-méthyl-19-nortestostérone :

— avant traitement, valeurs du PBI comprises entre 6,1 et 10,4 gamma/100 (moyenne 7,7 gamma/100);

— après traitement, valeurs comprises entre 2,1 et 4,4 gamma % (moyenne 3,3 gamma/100).

Des résultats identiques sont fournis par ROSENBERG (1962) à l'aide de 17-alpha-éthyl-19-nortestostérone (nom commercial : Nilevar) et de delta-1-17-alpha-méthyltestostérone (nom commercial : Dianabol).

Nous avons insisté sur ces publications pour montrer que toutes sont concordantes, et que les variations du PBI sont importantes, précoces et durent pendant tout le traitement, conduisant souvent à des taux rencontrés dans le myxœdème.

— Les renseignements concernant l'influence des androgènes sur l'épreuve de fixation à l'iode 131 sont beaucoup moins nombreux.

ZINGG et PERRY (1953) ne remarquent aucune modification de la radio-activité à la 24^e heure chez des sujets recevant 25 mg de testostérone par jour pendant 6 jours.

KEITEL et SHERER (1957) observent dans 7 cas :

- une diminution légère dans 4 cas ;
- une augmentation dans 1 cas ;
- aucune modification dans 2 cas

(150 mg de testostérone par semaine).

FELDMAN et CARTER (1960) ne remarquent pas de modifications sous l'influence de 300 mg par semaine de testostérone. A l'aide de 17-alpha-méthyl-19-nortestostérone la variation est négligeable :

— radio-activité thyroïdienne moyenne à la 24^e heure : 22 % (établie sur 16 cas),

— radio-activité thyroïdienne moyenne à la 24^e heure de sujets témoins : 25 %.

On peut donc conclure au moins provisoirement que les androgènes ne semblent pas entraîner de modification significative de la fixation thyroïdienne de l'iode marqué.

— L'étude des *clearances urinaire et thyroïdienne* des iodures a fourni des résultats inconstants à FEDERMAN.

La demi-vie de la ¹³¹I-T₄ n'est pas trouvée modifiée par ENGBRING et ENGSTROM (1959) dans 4 cas ; dans 1 seul cas elle passe de 6,9 à 5,6 jours.

L'altération la plus marquée entraînée par les androgènes portant sur l'iode protéique, la plupart des travaux récents ont été orientés vers les *modifications des liaisons T₄-TBP*. Quel que soit le procédé utilisé, les résultats des différents auteurs sont tous concordants et montrent une diminution de la liaison T₄-TBP.

Ceci est le cas dans la publication de ENGBRING et ENGSTROM (1959). Ces auteurs ne trouvèrent cependant des variations que dans 3 cas, alors que leurs 6 autres cas conservèrent un taux de T₄-TBG normal.

FEDERMAN (1958) avait trouvé une diminution de la liaison T_4 -TBP chez ses 4 malades soumis à la méthyltestostérone.

FELDMAN aboutit à la même conclusion avec l'utilisation de la 17-alpha-méthyl-testostérone qui produit une augmentation parallèle de la T_4 libre.

ROSENBERG (1962) utilisant le procédé des résines, constate une augmentation de la quantité de T_3 ou de T_4 fixée par la résine anionique (ce qui traduit donc une augmentation de l'hormone libre, et par conséquent une diminution des liaisons protéiques) sous l'influence des dérivés commercialisés sous les noms de Nilevar et de Dianabol.

Cette diminution de la capacité de liaison des protéines vectrices semble avoir pour responsable la TBG seule. HOLVEY (1965) aboutit en effet à cette conclusion après l'étude de plusieurs androgènes (méthandrosténolone ou Dianabol, métholone, oxymétholone ou Nاستنون). Cette étude fut réalisée par électrophorèse à pH 8,6 et mériterait d'être confirmée par l'utilisation d'un pH physiologique.

Précisons enfin que la diminution de fixation de la TBG ne s'accompagne pas d'une redistribution au profit des autres protéines vectrices ce qui s'accorde bien avec la diminution du PBI (ENGBRING 1959).

— Nous n'avons relevé aucune publication concernant d'éventuelles modifications du *réflexogramme achilléen* par les androgènes.

Nous ne mentionnerons pas les *travaux expérimentaux*. Ceux-ci n'apportent en effet aucun élément supplémentaire aux notions que nous avons dégagées des résultats des investigations humaines.

Nous pouvons donc résumer l'intervention des androgènes sur la fonction thyroïdienne de la façon suivante :

— aucune incidence clinique à l'exception d'une action favorable dans certaines formes d'hyperthyroïdie;

— élévation du métabolisme de base;

— effet variable selon l'androgène, sur la cholestérolémie;

— diminution marquée du *PBI*, qui est la constante biologique la plus profondément modifiée;

— diminution de la capacité de liaison des protéines vectrices;

— effet incertain ou négligeable sur l'épreuve de fixation à l'iode 131 , la demi-vie de la T_4 , les clearances iodées urinaire et thyroïdienne.

Inhibiteurs de l'ovulation

L'étude précédente des effets des hormones sexuelles sur la thyroïde nous permet d'aborder un sujet d'actualité pour lequel nous ne disposons encore que de renseignements fragmentaires. *Il s'agit des inhibiteurs de l'ovulation*. Ils sont parfois désignés sous le

nom de progestatifs de synthèse, mais ce terme ne doit pas prêter à confusion quant à leurs effets biologiques.

En effet selon le progestatif envisagé on observe une action de type œstrogénique (ce qui serait le cas pour le norethynodrel) ou au contraire une action plutôt androgénique (norethindrone). Cette dernière action a même fait abandonner certains composés responsables de signes de virilisation.

Par ailleurs les préparations les plus courantes contiennent un œstrogène, Mestranol par exemple.

On peut donc se demander si ces médications ne sont pas susceptibles de perturber les explorations de la fonction thyroïdienne et si cela est, dans quel sens se font ces perturbations.

A côté des très nombreuses observations rapportant les incidents ou les accidents de la « pilule » les indications concernant le sujet qui nous intéresse sont encore très fragmentaires (nous n'avons pu prendre connaissance de l'étude du « Club des 25 mois » avant la rédaction de ce chapitre).

HOLLANDER (1963) rapporte une étude portant sur 38 femmes euthyroïdiennes recevant du norethynodrel selon le schéma contraceptif classique. Les valeurs extrêmes de l'iode protéique furent comprises entre 5,6 et 13,6 gamma/100 ml (valeur moyenne : 7,9 gamma/100 ml).

FLORSHEIM et FAIRCLOTH (1964) rapportent leur expérience avec quatre composés : norethynodrel, médroxyprogestérone, norethindrone, chlormadinone.

Ces médications furent administrées pendant au moins trois mois.

Dans tous les cas, une *augmentation du PBI et de la TBG* fut constatée.

Quatre cas sont particulièrement démonstratifs et peuvent se résumer ainsi.

Observations, durée du traitement	PBI/ 100 ml avant	PBI après	Pourcentage de TBG avant	Pourcentage de TBG après
Observation n° 1 3 mois	5,6	7,2	18,4	23,2
Observation n° 2 4 mois	5,4	8,8	15,6	32,2
Observation n° 3 5 mois	5,4	8,9	16,7	26,4
Observation n° 4 4 mois	5,1	10,8	15,6	28,3

Les valeurs de la TBG retournèrent à la normale après 2 mois d'arrêt. Seule la norethindrone entraîne une augmentation conjointe de la TBG et de la TBPA.

Cette augmentation de la capacité de la protéine vectrice s'accompagne d'une diminution très concordante du test de HAMOLSKY (COHEN, 1965).

L'effet des contraceptifs oraux se superpose donc à celui des œstrogènes, et l'on peut se demander si ce ne sont pas ces médicaments qui ajoutées aux progestatifs, perturbent le PBI.

Il est fort probable qu'il en est ainsi comme le suggèrent les observations de FLORSHEIM et de HOLLANDER. En effet HOLLANDER n'avait enregistré aucune variation du PBI sous l'influence de la méthoxyprogestérone; à l'époque de son étude il s'agissait du progestatif isolé. Or, FLORSHEIM observa avec la méthoxyprogestérone les mêmes modifications que le norethynodrel alors qu'il disposait d'une nouvelle présentation du produit auquel avait été ajouté un œstrogène.

Les chiffres précédents sont donc intéressants à retenir, car si ce procédé contraceptif se généralise dans l'avenir, il sera toujours prudent de s'enquérir de la prise de contraceptifs oraux avant d'interpréter la valeur de l'iode protéique.

Une très récente étude vient d'être rapportée par PINCUS et collaborateurs (1966) à propos de l'éventuel retentissement des médicaments contraceptifs oraux sur l'épreuve de fixation. Cette étude porte sur 154 femmes recevant comme œstrogène de l'éthinyl-œstradiol-3-méthyl-éther (EE3ME) et comme progestatif soit le noréthynodrel, soit l'éthinodiol-diacétate.

Ce mélange fut administré selon la technique classique du 5^e au 24^e jour du cycle pendant une durée de 3 mois dans un groupe et pendant plus de 3 ans dans l'autre.

Statistiquement, il n'y eut finalement en aucune circonstance une influence quelconque des médicaments testées sur la fixation de l'iode 131 par la glande thyroïde à la 24^e heure.

LES SALICYLES

L'étude de leur retentissement sur la fonction thyroïdienne présente plusieurs points d'intérêt en raison :

- de leur large utilisation;
- de leur effet constant sur certains paramètres de l'exploration biologique de la fonction thyroïdienne;
- du mécanisme d'action complexe qu'ils font envisager.

Étude clinique

Le salicylate de Na entraîne certaines manifestations cliniques qui évoquent une action thyromimétique.

L'administration aiguë ou chronique est suivie d'une augmentation de la consommation d'oxygène d'environ 33 % selon les estimations de AUSTEN (1958). Ce chiffre concerne des patients recevant 6 à 8 g de salicylate par jour. Les autres publications s'adressent également à des études réalisées avec des doses assez élevées.

Néanmoins ces constatations comportent une conséquence pratique : *la mesure du métabolisme de base n'a aucune signification chez un sujet traité par les salicylés.*

Il en est de même pour le taux de *cholestérol* total qui se trouve diminué (CHARNOCK, 1959; ALEXANDER, 1956).

Il est important de signaler que ces modifications se produisent également chez le myxœdémateux. Celui-ci présente une augmentation de sa température cutanée et des sueurs.

Mais la similitude d'action entre salicylés et hormone thyroïdienne s'arrête aux effets précédents. C'est ainsi que, chez le myxœdémateux, il ne se produit aucune modification de l'état psychique, ni de l'infiltration cutanée; de même ces médications sont bien supportées chez des sujets présentant des douleurs angineuses à la prise d'extrait thyroïdien (alors que le MB se trouve corrigé dans les deux cas) (ALEXANDER, 1956).

Ces constatations négatives sont importantes sur le plan clinique, ainsi que dans la discussion du mécanisme d'action des salicylés; nous aurons l'occasion d'y revenir dans un autre paragraphe.

L'iode protéique est également influencé mais en sens inverse des constantes précédentes. Le salicylate ou l'acide salicylique entraînent *une diminution du PBI.*

Cette diminution est rapide puisqu'elle est déjà statistiquement significative deux heures après leur administration (CHARNOCK, 1959).

Chez le sujet normal, HETZEL et collaborateurs (1962) constatent que la valeur moyenne du PBI de 6 sujets normaux passe de 6,0 gamma % à 4,5 gamma % après 4 jours et reste à 4,2 gamma % deux jours après l'arrêt du traitement.

L'administration chronique de salicylés produit le même effet : après 8 à 15 semaines de salicylate (à raison de 6 à 8,1 g/j) chez 18 rhumatisants, la valeur moyenne du PBI passe de 5,5 à 3,8 gamma % (AUSTEN et coll., 1958).

En cas de myxœdème traité, la diminution est beaucoup moins sensible.

Par contre, dans l'hyperthyroïdie, la chute est beaucoup plus nette que chez l'individu normal. Ainsi, chez 8 hyperthyroïdiens,

la moyenne du PBI se trouve à 13,9 gamma % avant acétyl-salicylate et à 9,6 gamma % après 4 jours de traitement (6 g/j).

L'iode protéique diminue également chez l'Addisonien et l'acromégale (HETZEL et coll. 1962).

En ce qui concerne l'hyperthyroïdie, des résultats analogues sont trouvés dans les 8 cas étudiés par MYHILL (1963).

L'épreuve de fixation à l'iode 131 donne des chiffres nettement inférieurs aux témoins.

Le pourcentage de réduction par rapport aux valeurs normales est estimé par WOLFF (1958) à :

45 % à la 2^e heure,

44 % à la 5^e heure,

43 % à la 24^e heure.

Cet auteur fournit des précisions importantes sur la cinétique hormonale :

— la clearance thyroïdienne de l'iode (estimée par le rapport $\frac{T}{S}$ de l'iode isotopique) est diminuée;

— l'élimination urinaire de l'iode 131 n'est pas modifiée;

— la vitesse de disparition de la T_4 marquée dans le plasma est augmentée;

— la libération thyroïdienne de l'iode est diminuée;

— enfin, l'administration de TSH corrige les effets des salicylés : retour à la normale du PBI, des chiffres de fixation mesurés aux 2^e, 5^e et 24^e heures, de la libération thyroïdienne de l'iode 131.

Ces modifications se produisent-elles dans l'hyperthyroïdie?

Il nous est malheureusement impossible de répondre à cette question, les données de la littérature étant fragmentaires et discordantes.

Pour HETZEL et collaborateurs (1960), la fixation thyroïdienne diminue également chez l'hyperthyroïdien, par contre MYHILL aboutit à des conclusions opposées.

Du point de vue pratique, nous retiendrons donc que des chiffres de fixation abaissés chez un malade suspect d'hyperthyroïdie ne doivent pas faire obligatoirement refuser le diagnostic, quand ce malade a reçu des salicylés.

Le réflexogramme achilléen ne semble pas influencé par les salicylés, selon NUTTALL et DOE (1964).

Les travaux expérimentaux

Ils sont très intéressants, car certaines études récentes éclairent le mécanisme physiopathologique des perturbations signalées au chapitre précédent.

Chez le rat, l'augmentation de la consommation d'O₂ est retrouvée (MEADE, 1954) (GEMMIL, 1962). Le PBI 131 est diminué chez le singe (OSORIO, 1965).

Mais les travaux expérimentaux les plus intéressants portent sur les modifications des liaisons entre la thyroxine et les protéines plasmatiques.

Ces modifications ont été découvertes *in vitro* par CHRISTENSEN (1959) qui a constaté une augmentation de la T₄ libre sous l'influence de plusieurs composés dont le salicylate. Cette augmentation de la fraction hormonale physiologiquement active pouvait donc entraîner une diminution de sécrétion ou de libération de la TSH par le jeu du feed-back, d'où l'explication de l'abaissement de la fixation thyroïdienne.

La technique d'électrophorèse permet à WOLFF (1961) de conclure à une inhibition de la liaison de T₄-TBPA par le salicylate, avec augmentation de la liaison T₄-protéine inter-alpha-globulines (TBG). GOOD et collaborateurs (1965) aboutissent à des conclusions identiques. Néanmoins, ces travaux sont critiquables, car ils sont réalisés au pH extra-physiologique de 8,4. Or OSORIO (1962) a démontré que le pH influençait la répartition de la T₄ sur les protéines vectrices. A pH 7,4, certains auteurs ne retrouvèrent plus T₄-TBPA et conclurent à l'absence *in vivo* de la préalbumine. En fait T₄ est bien portée à pH 7,4 par les 3 fractions classiques dont la préalbumine (HOLLANDER, 1962), mais l'électrophorèse conduite sur papier peut faire disparaître la fraction T₄-TBPA par une véritable affinité compétitive pour la thyroxine entre la TBPA et... le papier servant de support à l'électrophorèse (INGBAR, 1963). On mesure ainsi quelles conclusions erronées peuvent être formulées à la suite de travaux apparemment irréprochables. Nous ajouterons enfin que le tampon utilisé peut interférer, le barbital (largement employé) donne à lui seul le même déplacement de T₄, de TBPA sur TBG.

Néanmoins, d'autres travaux permettent de surmonter les critiques précédentes: et particulièrement l'étude très minutieuse de INGBAR (1963) démontre qu'il se produit effectivement chez l'homme un déplacement de la T₄ liée aux protéines vectrices (TBP), aux dépens de la TBPA et au profit de la TBG après administration de salicylate.

Il faut préciser que ces conclusions sont valables pour l'homme, mais que toute étude faisant appel à des expériences chez le rat ne permettent aucune extrapolation humaine car cet animal possède des protéines vectrices totalement différentes (HERSCHMAN, 1963).

A titre quantitatif, nous rapportons le travail récent de WOEBER et INGBAR (1964) qui montrent la répartition de T₄-I 131 entre les différentes fractions électrophorétiques (support = gel-agar, tampon = phosphate, pH = 7,4).

	TBPA	Albumine	TBG
Sérum humain témoin	26,2 %	25,7 %	48,1 %
Même sérum avec salicylate . .	17,9 %	24,1 %	58,0 %

Une remarque s'impose :

Si la T_4 libérée par TBPA est reprise par TBG, il n'y a pas d'augmentation de la fraction hormonale libre, ce qui est en contradiction avec les constatations de CHRISTENSEN, et il devient alors impossible d'expliquer la baisse du PBI par le schéma habituellement proposé que nous envisagerons par la suite.

Or il semble bien que ce soit la technique électrophorétique qui ne corresponde pas à la réalité. HERSCHMAN et VAN MIDDLESWORTH (1962) ont ainsi montré que les salicylés entraînaient une augmentation de la déshalogénéation de la T_4^* , or seule la fraction libre est désiodable.

Une explication peut être néanmoins proposée : l'augmentation de la liaison T_4 -TBG entrave d'autant la possibilité de fixation de la T_3 sur cette protéine, l'affinité pour la thyroxine lui étant bien supérieure.

Ceci fait suggérer à HANSEN et MOGENSEN (1964) que la triiodothyronine pourrait jouer un rôle non négligeable dans les modifications de la fonction thyroïdienne. Ils remarquent en effet que le salicylate augmente la quantité de T_3 fixée par les globules rouges.

Nous signalerons enfin les travaux de OSORIO et MYANT (1963 et 1965), concernant l'action du salicylate sur l'excrétion biliaire de la thyroxine. Des recherches voisines poursuivies par FLOCK et OWEN (1965) prouvent également l'augmentation de la glycuconjugaison hépatique de la T_4 par les salicylates. Ces travaux suggèrent un mécanisme encore différent des salicylés, mais toute interprétation est encore prématurée. Il faut se rappeler à ce propos que l'excrétion biliaire est particulièrement importante chez le rat, mais ne semble pas jouer un grand rôle chez l'homme (les expériences de OSORIO et MYANT furent effectuées chez le rat).

Au terme de cette revue, est-il possible de proposer un schéma du mode d'action des salicylés?

La seule augmentation de la thyroxine libre ne semble pas susceptible de tout expliquer, le schéma pourrait se résumer de la façon suivante :

- phénomène primitif : élévation de T_4 libre;
- phénomènes secondaires : diminution du PBI; diminution de la sécrétion de TSH par le mécanisme du feed-back, d'où diminution de la fixation thyroïdienne de l'iode.

Certains auteurs estiment que ce schéma ne correspond pas à la réalité pour la raison suivante : la diminution réactionnelle de TSH entraîne une hyposécrétion hormonale et l'on devrait avoir un retour progressif à un fonctionnement normal. Ceci n'est pas le cas, comme nous l'avons vu au cours de l'administration chronique de salicylate, et il est impossible de suivre le raisonnement précédent. Il semble en effet nécessaire d'admettre que si l'augmentation de T_4 libre se produit effectivement, ceci entraîne un équilibre permanent entre la sécrétion hypophysaire et la thyroïde à un palier inférieur à la normale.

Par contre, ce qui nous semble beaucoup moins facile à expliquer, c'est que la libération de T_4 s'accompagne d'une destruction plus rapide de celle-ci. Ceci rejoint le problème de la signification physiologique de la désiodation (que nous avons évoqué au chapitre I) et serait en faveur d'une action métabolique des composés désiodés plutôt que d'un mécanisme d'inactivation hormonale.

Il faut donc admettre un autre mécanisme et parmi les hypothèses avancées, certaines peuvent être finalement réfutées.

— L'inactivation de l'effet de la TSH sur la thyroïde peut être rejetée puisque les injections de TSH exogène corrigent les effets du salicylate.

— Le rôle éventuel joué par le salicylate par l'intermédiaire de son action découplante de la phosphorylation oxydative, ne résiste pas à l'analyse. Certains dérivés salicylés provoquent des effets identiques et ne découplent pas la phosphorylation oxydative.

— L'effet calorigène des salicylés a été évoqué. En fait certains dérivés non calorigènes produisent des effets identiques (WOEBER et INGBAR, 1964, 1965).

— Certains auteurs ont évoqué l'intervention de la cortico-surrénale. En fait, PETERSON et collaborateurs (1958) rejettent cette hypothèse en montrant que les salicylés n'élèvent pas les valeurs des stéroïdes plasmatiques. Rappelons également que le PBI diminue chez les addisoniens recevant du PAS (HETZEL et coll., 1962).

— La correction des troubles par l'administration de TSH conduit en dernière analyse à retenir une action directe au niveau du système hypothalamo-hypophysaire. De nombreux faits militent effectivement en faveur d'une action centrale du salicylate :

- Parmi ceux-ci, nous rappellerons par exemple les travaux de PALLOT et EBERHADT (1956) qui montrèrent que le salicylate C 14 est retrouvé chez le rat en plus grande quantité au niveau de l'antéhypophyse que dans le reste de l'organisme.
- Le développement du goitre provoqué chez l'animal par le propylthiouracile est partiellement inhibé par l'administration simultanée de salicylate (WOLFF et coll., 1958).
- HETZEL et collaborateurs (1962) rapportent l'observation d'un malade ayant une hypophyse détruite par un adénome

chromophobe chez lequel l'administration de salicylate n'entraîne pas de modification du PBI.

Malgré certains points encore obscurs ou incertains un schéma peut être avancé :

Le salicylate et ses dérivés agissent à deux niveaux différents :

1^o à l'échelon périphérique :

- augmentation de la T_4 libre avec déplacement, de la protéine vectrice TBPA vers la TBG;
- augmentation possible de la T_3 libre qui perd sa protéine vectrice TBG;
- la T_4 libérée est désiodée d'une part, conjuguée au niveau du foie d'autre part.

2^o à l'échelon central où la résultante finale est la diminution de la libération de TSH (ou de la synthèse de TSH).

Ces deux actions conjuguées entraînent donc sur le plan pratique :

- une diminution du PBI;
- une diminution des chiffres de l'épreuve de fixation à l'iode 131 (qui peuvent être relevés par la TSH exogène);
- une augmentation du turn-over de la T_4 ;
- le cholestérol et le MB sont des paramètres inutilisables pour l'exploration des patients traités par le salicylate de Na; par contre le réflexogramme achilléen ne paraît pas perturbé.

LA VITAMINE A

L'axérophthol intervient de manière ambiguë au niveau de la glande thyroïde. Ainsi l'on constate une augmentation de son absorption et de sa formation à partir du carotène au cours de la thyrotoxicose. Mais à l'inverse, BENEDEK (1962) rapporte un effet goitrigène chez un sujet recevant 100 000 unités de vitamine A 2 fois par semaine. En fait, cet auteur signale qu'aucune publication de goitre n'a été rapportée sous l'influence de l'axérophthol seul. En effet, chez son patient, l'axérophthol semble n'avoir joué qu'un rôle facilitant l'action goitrigène de la phénylbutazone administrée pour une affection rhumatismale.

HORVAT, VIDOVIC et MILUTINOVIC (1959) n'ont observé pour leur part aucune modification de l'épreuve de fixation à l'iode 131, ni de l'excrétion urinaire isotopique chez 11 patients ayant reçu 4 000 unités de vitamine A par jour pendant 3 mois.

La vitamine A semble posséder plutôt une action antigoitreuse chez l'animal. Chez celui-ci, on constate, sous son influence, une

diminution de l'hyperthyroïdie provoquée par l'extrait thyroïdien (FASOLD et PETERS, 1934), des signes d'hyposécrétion thyrotropinique et une élévation de la teneur hormonale sanguine SADHU et TRUSCOTT, 1948).

En clinique humaine, ces constatations se trouvent vérifiées par les résultats suivants :

— diminution du goitre pubertaire par l'administration d'axérophthol (FASOLD, 1937);

— amélioration de deux cas d'hyperthyroïdie rapportée par SIMKINS (1947) après administration de 300 000 à 400 000 unités par jour pendant 24 à 51 semaines.

Il serait certainement intéressant d'étudier les relations entre la vitamine A et la thyroxine en faisant appel aux techniques modernes d'exploration (étude des liaisons hormone-protéines vectrices en particulier).

CONCLUSION

Si les effets des antithyroïdiens de synthèse sur la thyroïde sont bien connus grâce à de très nombreuses études, il n'en est pas de même pour d'autres médicaments. Il s'agit de drogues les plus variées qui retentissent sur la fonction thyroïdienne en produisant soit des manifestations cliniques, soit des perturbations biologiques isolées. Leur étude est très importante, car elle comporte deux points d'intérêt pratique :

- identifier, à l'origine d'une dysthyroïdie, une cause thérapeutique afin de pouvoir éventuellement la supprimer;
- reconnaître l'interférence d'un facteur externe pour interpréter les résultats de l'exploration fonctionnelle thyroïdienne.

L'étude de certains composés a été volontairement éliminée de notre travail parce qu'elle ne comportait aucune application clinique, ou bien encore parce que les quelques documents publiés n'ont pas été confirmés par la suite.

En ce qui concerne l'analyse du mécanisme d'action des drogues retenues, nos conclusions sont souvent imprécises. Cela tient à la difficulté de trouver dans la littérature médicale des arguments formels qui permettent de préciser la nature intime de ce mécanisme. Cette difficulté vient en partie des différences qui existent entre l'expérience de laboratoire et la clinique humaine. Par ailleurs, le fonctionnement d'une glande endocrine implique une succession de phénomènes biologiques qu'il est bien difficile de séparer les uns des autres. Cette ignorance du lieu exact de l'action des médicaments étudiés rend impossible toute représentation schématique; nous nous sommes donc abstenu de terminer ce travail par un tableau synoptique qui aurait été entaché d'erreurs.

Nous avons détaillé un certain nombre d'observations de la littérature qui répondaient en partie à la question souvent formulée au sujet des dysthyroïdies médicamenteuses : corrélation ou coïncidence? A la lumière des éléments connus, nous pouvons répondre que certaines médications entraînent incontestablement des perturbations biologiques de la fonction thyroïdienne. Mais les troubles cliniques parfois rencontrés n'apparaissent selon toute probabilité que chez des sujets porteurs d'une prédisposition individuelle.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] ACHELIS (J. D.), HARDEBECK (K.). — Über eine neue blutzucker-senkende Substanz. *Dtsch. med. Wschr.*, 1955, 80, 1452-1455.
- [2] ADLERSBERG (D.), SCHAEFER (L.), DRACHMAN (S. R.). — Development of hypercholesterolemia during cortisone and ACTH therapy. *J. Amer. med. Ass.*, 1950, 144, 909-914.
- [3] AGNEW (C. H.). — The in vitro triiodothyronine uptake by erythrocytes. *Med. Tms (Lond.)*, 1960, 88, 163-164.
- [4] ALBERT (A.), TENNEY (A.), FORD (E.). — The effect of cortisone and corticotropine on the biologic decay of thyroidal radioiodine. *Endocrinology*, 1952, 50, 324-326.
- [5] ALEXANDER (N. M.). — Iodide peroxidase in rat thyroid and salivary glands and its inhibition by antithyroid compounds. *J. biol. Chem.*, 1959, 234, 1530-1533.
- [6] ALEXANDER (R. W.), MARMORSTON (J.). — Effect of two synthetic estrogens on the level of serum proteinbound iodine in men and women with atherosclerotic heart disease. *J. clin. Endocr.*, 1961, 21, 243-251.
- [7] ALEXANDER (W. D.), JOHNSON (K. W. M.). — A comparison of the effects of acetylsalicylic acid and DL triiodothyronine in patients with myxoedema. *Clin. Sci.*, 1956, 15, 593-601.
- [8] ALEXANDER (W. D.), JOHNSON (K. W. M.). — Comparison of the metabolic stimulating action of aspirin and thyroid. *Nature (Lond.)*, 1956, 178, 259-260.
- [9] ALLEN (M. J.), HERTZ (R.), TULLNER (W. W.). — Progestational activity of 1, 2-bis- (p-aminophenyl)-2-methylpropanone-1-dihydrochloride. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1950, 74, 632-634.
- [10] ALVI (A. W.), MAC LEAN (J. P.). — Long-term therapy with chlorpromamide. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1959, 74, 746-751.
- [11] AMILIBIA (E. DE), MENDIZABAL (M. M.), BOTELLA-LLUSIA. — Ovarial-hormone und Schilddrüsenfunktion. *Klin. Wschr.*, 1936, 15, 1001-1004.
- [12] ANBAR (M.), INBAR (M.). — Studies on the accumulation of fluoroborate ions in the thyroid of mice. *Acta endocr. (Kbh)*, 1964, 46, 639-642.
- [13] ANBAR (M.), GUTTMANN (S.), LEWITUS (Z.). — Effect of monofluor-sulphonate, difluorophosphate and fluoroborate ions on the iodine uptake of the thyroid gland. *Nature (Lond.)*, 1959, 183, 1517-1518.
- [14] ANDREWS (M. M.). — The relative potencies of some substituted salicylic acid as metabolic stimulants in the intact rat. *Brit. J. Pharmacol.*, 1958, 13, 419-423.
- [15] ANGEL (R. W.), MAYER (S. W.), MORTON (M. E.). — The direct antithyroid action of para-aminosalicylic acid and isoniazid. *Amer. Rev. Tuberc.*, 1955, 71, 889-891.

- [16] ANGELO (S. A. D'), STEVENS (C. E.), PASCHKIS (K. E.), CANTAROW (A.). — Influence of cortisone on thyroid-pituitary interaction in normal and goitrous rats. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1953, 83, 181-184.
- [17] ANTILA (V.), TELKKÄ (A.), KUUSISTO (A. N.). — Goitrogenic action of cobaltous chloride in the guinea pig. *Acta endocr. (Kbh)*, 1955, 20, 351-354.
- [18] ARDEN (G. P.). — Value of phenylbutazone in orthopaedic conditions. *Rheumatism*, 1954, 10, 44-46.
- [19] ARMSTRONG (C. D.). — Cobalt administration and thyroid activity. *J. Amer. med. Ass.*, 1955, 159, 1480.
- [20] ARNOLD (O. H.), GRUMBRECHT (P.), LOESER (A.). — Organveränderungen und Allgemeinreaktion bei intrauteriner Anwendung von oestrogenen Substanzen. *Naunyn — Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol.*, 1938, 191, 192-211.
- [21] ARNOTT (D. G.), DONIACH (I.). — The effect of compounds allied to resorcinol upon the uptake of radioactive iodine (I^{131}) by the thyroid of the rat. *Biochem. J.*, 1952, 50, 473-479.
- [22] ARON (E.), GUELFI (J.), VOISIN (A.). — Étude comparée du comportement hypophyso-surrénalien et thyroïdien du rat blanc traité à la chlorpromazine ou en hypothermie expérimentale. *C.R. Soc. Biol. (Paris)*, 1955, 149, 891-896.
- [23] ARON (M.), BENOIT (J.). — Action antagoniste de la thyroestimuline préhypophysaire et de la folliculine ovarienne sur le fonctionnement thyroïdien. *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 1932, 109, 923-925.
- [24] ARVAY (A.), LAMPE (L.), KERTESZ (L.), MEDVECZKY (L.). — Changes of thyroid function in response to severe nervous stimulation. *Acta endocr. (Kbh)*, 1960, 35, 469-480.
- [25] ARVAY (A.), NYIRI (I.), RAKOSI (M.), BURIS (L.). — Contribution à l'étude des modifications du fonctionnement de l'adénohypophyse par des substances pharmacologiques. *Ann. Endocr. (Paris)*, 1962, 23, 186-199.
- [26] ASHMORE (J.), HASTINGS (A. B.), NESBETT (F. B.). — The effect of diabetes and fasting on liver glucose-6-phosphatase. *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)*, 1954, 40, 673-678.
- [27] ASTWOOD (E. B.). — The chemical nature of compounds which inhibit the function of the thyroid gland. *J. Pharmacol.*, 1943, 78, 79-89.
- [28] ASTWOOD (E. B.). — Chemotherapy of hyperthyroidism. *Harvey Lect.*, 1945, 40, 195-235.
- [29] ASTWOOD (E. B.), BISSELL (A.), HUGHES (A. M.). — The antithyroid activity of thiobarbital (5, 5-diethyl-2-thiobarbituric acid). *Endocrinology*, 1945, 36, 72-74.
- [30] ASTWOOD (E. B.), BISSELL (A.), HUGHES (A. M.). — Further studies on chemical nature of compounds which inhibit function of thyroid gland. *Endocrinology*, 1945, 37, 456-481.
- [31] ASTWOOD (E. B.), SULLIVAN (J.), BISSELL (A.), TYSLOWITZ (R.). — Action of certain sulfonamides and of thiourea upon the function of the thyroid gland of the rat. *Endocrinology*, 1943, 32, 210-225.
- [32] AUSTEN (F. K.), RUBINI (M. E.), MERONEY (W. H.), WOLFF (J.). — Salicylates and thyroid function. 1. Depression of thyroid function. *J. clin. Invest.*, 1958, 37, 1131-1143.

- [33] AUSTEN (F. K.), RUBINI (M. E.), MERONEY (W. H.), WOLFF (J.). — Salicylates and thyroid function. II. The effect on the thyroid-pituitary interrelation. *J. clin. Invest.*, 1958, *37*, 1144-1152.
- [34] AYD (F. J.). — Chlorpromazine: ten years' experience. *J. Amer. med. Ass.*, 1963, *184*, 51-54.
- [35] BALINT (J. A.), FRASER (R.), HANNO (M. G. W.). — Radioiodine measurements of thyroid function during and after PAS treatment of tuberculosis. *Brit. med. J.*, 1954, *1*, 1234-1237.
- [36] BARKER (M. H.), LINDBERG (M. A.), WALD (M. H.). — Further experiences with thiocyanates; clinical and experimental observations. *J. Amer. med. Ass.*, 1941, *117*, 1591-1594.
- [37] BARKER (S. B.). — Effects of thyrotrophin on metabolism of thiouracil-treated rats. *Endocrinology*, 1945, *37*, 230-236.
- [38] BARLOW (C. F.), FIREMARK (H.), ROTH (L. J.). — Drugplasma binding measured by Sephadex. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1962, *14*, 550-555.
- [39] BARRY (J.), RACADOT (J.), LENYS (D.). — Recherches concernant l'action de l'Amphénone B sur le corps thyroïde chez le cobaye. *Ann. Endocr. (Paris)*, 1959, *20*, 423-426.
- [40] BATRINOS (M. L.), VERBIZIER (J. DE). — L'action de la chlorpromazine sur le système endocrinien. *Rev. franç. Étud. clin. biol.*, 1962, *7*, 87-97.
- [41] BATTAGLIA (G.), MASERIO (L.), CASSON (F.). — Funzionalità tiroidea e fenilbutazone. *Arch. Pat. Clin. med.*, 1961, *38*, 286-292.
- [42] BAUDOIN (A.), THUILLIER (J.). — Sur un nouvel antiépileptique. *Rev. neurol.*, 1949, *81*, 788-790.
- [43] BAUER (H. G.), SISLER (E. B.), KAO (K. Y. T.), Mc GAVACK (T. H.). — Some physiologic and therapeutic effects of the hypoglycemic agent, Metahexamide, in a group of 13 elderly diabetic men. *Metabolism*, 1959, *8*, 644-654.
- [44] BAUMANN (E. J.), MARINE (D.). — Involution of the adrenal cortex rats fed with thiouracil. *Endocrinology*, 1945, *36*, 400-405.
- [45] BAUMANN (E. J.), METZGER (N.). — Behavior of the thyroid toward elements of the seventh periodic group. I. Halogens and thiocyanates. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1949, *70*, 536-540.
- [46] BAVIN (E. M.), JAMES (B.). — Further aspects of the pharmacology of para-aminosalicylic acid. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1952, *4*, 856-871.
- [47] BEARDWOOD (D. M.), SCHUMACHER (L. R.). — Delay of the Achilles reflex in diabetes mellitus. *Amer. J. med. Sci.*, 1964, *247*, 324-327.
- [48] BEASER (S. B.). — Further experience with the use of sulfonylureas in diabetes. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1957, *71*, 264-267.
- [49] BEATTIE (J.), CHAMBERS (R. D.). — Anti-thyroid action of para-aminosalicylic acid. *J. Endocr.*, 1953, *10*, 65-72.
- [50] BECKER (K. L.), KATZ (S.), MIALE (A.). — Tetracycline and thyroid function. *J. Amer. Med. Ass.*, 1967, *199*, 416-417.
- [51] BEIERWALTES (W. H.), WOLFSON (W. Q.), JONES (J. R.), KNORPP (C. T.), SIEMIENSKI (J. S.). — Increase in basal oxygen consumption produced by cortisone in patients with untreated myxoedema. *J. Lab. clin. Med.*, 1950, *36*, 799-800.
- [52] BENEDEK (T. G.). — Goiter formation as a result of therapy with Phenylbutazone and vitamin A. *J. clin. Endocr.*, 1962, *22*, 959-962.

- [53] BENGTSSON (G.). — Distribution of injected ^{14}C -œstrone and ^{14}C -Diethylstilboestrol. *Acta endocr. (Kbh)*, 1963, 43, 587-591.
- [54] BENMILOUD (M.). — Contribution à l'étude de la fixation de la triiodothyronine marquée à ^{131}I par les érythrocytes. 72 p. dactylogr. (Thèse Méd., Paris, 1962).
- [55] BENMILOUD (M.). — Effet du pH et de certains médicaments sur la fixation « in vitro » de la triiodothyronine marquée à l' ^{131}I , par les érythrocytes. *Ann. Endocr. (Paris)*, 1962, 23, 533-538.
- [56] BENNETT (J. L.), HAMILTON (L. D.). — Effects of chlorpromazine in combination with activating drugs on thyroid function tests. *J. Neuro-psychiat.*, 1961, 3, 118-122.
- [57] BERGENSTAL (D. M.), LUBS (H. A.), HALLMAN (L. F.), SCHRICKER (J. A.). — Effects of tolbutamide on the blood sugar in patients with altered endocrine states. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1957, 71, 215-232.
- [58] BERGER (M.), GUINET (P.). — Exploration au radio-iode des goitres provoqués par la diméthylthio-hydantoïne. *Ann. Endocr. (Paris)*, 1951, 12, 549-555.
- [59] BERGQVIST (N.), DE MARE (O.). — Conteben-skada : hypothyreotisk struma, hjärnödem, mors. *Nord. med.*, 1951, 45, 474-475.
- [60] BERGQVIST (N.), DE MARE (O.). — Hypothyroidism and cerebral edema following combined treatment of tuberculosis with CONTEBEN and p. Aminosalicilic acid. *Acta med. scand.*, 1952, 143, 323-335.
- [61] BERMAN (L.). — Human thyrotoxicosis : response to paraaminobenzoic acid. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1945, 59, 70-72.
- [62] BERNAUER (W.), SCHMIDT (L.). — Anstieg der Corticosteron-Sekretion bei Ratten nach Behandlung mit Phénylbutazon. *Arzneimittel — Forsch.*, 1963, 13, 1075-1077.
- [63] BERNHARD (H.). — Long-Term observations on oral hypoglycemic agents in diabetes. *Diabetes*, 1965, 14, 59-70.
- [64] BERSON (S. A.), YALOW (R. S.). — The effect of cortisone on the iodine accumulating function of the thyroid gland in euthyroid subjects. *J. clin. Endocr.*, 1952, 12, 407-422.
- [65] BIERWAGEN (M. E.), SMITH (D. L.). — A mechanism of action for antithyroid activity of reserpine. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1959, 100, 108-110.
- [66] BJURÖ (T.), WESTLING (H.), WETTERQVIST (H.). — The effect of cortisone on the metabolism of histamine in hyperthyroid rats. *Int. Arch. Allergy*, 1964, 24, 341-347.
- [67] BLACKBURN (C. M.), KEATING (F. R. Jr), HAINES (S. F.). — Radioiodine tracer studies in thiocyanate myxedema. *J. clin. Endocr.*, 1951, 11, 1503-1511.
- [68] BLANQUET (P.), MEYNIEL (G.), SAVOIE (J. C.). — Résines échangeuses d'ions et métabolisme thyroïdien. Déterminations quantitatives portant sur le plasma. *C. R. Acad. Sci. (Paris)*, 1960, 250, 217-219.
- [69] BLANQUET (P.), MEYNIEL (G.), BERGER (J. A.), CROISSET (M.). — Nature et action physiologique d'une nouvelle substance organique iodée : le tyrosyl-tyrosine tétra-iodé. *C. R. Acad. Sci. (Paris)*, 1964, 259, 671-674.
- [70] BLANQUET (P.), VRIGNAUD (C.), CROISSET (M.), BRANDRICK (A.), MEYNIEL (G.). — Quelques données nouvelles concernant l'iode organique circulant. *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 1963, 157, 804-809.

- [71] BLOMSTEDT (B.), EINHORN (J.). — Effect of cortisone on the peripheral degradation of $^*I-T_4$. *J. clin. Endocr.*, 1965, 25, 181-188.
- [72] BLUMBERG (A. G.). — Effect of chlorpromazine with Procyclidine and imipramine on Radioactive iodine uptake. *J. clin. Endocr.*, 1963, 23, 881-884.
- [73] BOBBIO (A.). — Possibilit  e limiti della ipotermia generale controllata nella terapia della malattia post-operatoria. *Rif. med.*, 1954, 68, 617-625.
- [74] BONDY (P. K.), HAGEWOOD (M. A.). — Effect of stress and cortisone on plasma protein-bound iodine and thyroxine metabolism in rats. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1952, 81, 328-331.
- [75] BOOTH (E.), MONTGOMERY (P. O.). — Thyroid hyperplasia: report of a case in an infant treated with cobalt. *Sth. med. J. (Bgham., Ala.)*, 1956, 49, 1408-1410.
- [76] BORCHI (U.), GIBERTI (A.), MARSCIANI (R.). — Influenza della Butazolidina sul gozzo da propiltiouracile nel ratto. *Folia endocr. (Roma)*, 1954, 7, 59-63.
- [77] BOTKIN (A. L.), JENSEN (H.). — Effect of various hormones on content and conversion of I^{31} in the rat thyroid. *Fed. Proc.*, 1951, 10, 164-165.
- [78] BRAHAM (E.), TEJADA (C.), BRESSANI (R.), GUZMAN (M. A.). — Chemistry and histology of the thyroid gland of rats fed high levels of calcium. *Exp. Molec. Path.*, 1963, 2, 515-523.
- [79] BRAKIER (T.). — Hypertrophie thyroïdienne après Phénylbutazone. *Rev. méd. Liège*, 1961, 16, 217-218.
- [80] BRAVERMAN (L. E.), SULLIVAN (R. M.), ARKY (R. A.), ENGELMAN (K.), THURM (R.). — Tyramine test for pheochromocytoma in thyrotoxicosis. *J. clin. Endocr.*, 1965, 25, 1134-1135.
- [81] BREIDAHN (H.), FRAZER (R.). — Cobalt goitre. *Proc. roy. Soc. Med.* 1955, 48, 1026-1027.
- [82] BRET (J.), RAYMOND (C.). — L'effet thermogène de l'Alpha  tiocholanolone. *Presse méd.*, 1960, 68, 1881-1884.
- [83] BRICAIRE (H.), FOSSEY (B. M. DE). — L'hyperthyroïdie. Formes cliniques et traitement. *Assises Méd.*, 1957, 15, 121-130.
- [84] BRICAIRE (H.), JOLY (J.). — La guanéthidine en pathologie thyroïdienne. *Ann. Endocr. (Paris)*, 1965, 26, 431-437.
- [85] BRINKMAN (G. L.), COATES (E. O.). — The goitrogenic effect of para-aminosalicylic acid during the therapy of pulmonary tuberculosis: report of eleven cases. *Amer. Rev. Tuberc.*, 1954, 69, 458-463.
- [86] BROWN (D. M.), LOWMAN (J. T.). — Thyrotoxicosis occurring in two patients on prolonged high doses of steroids. *New Engl. J. Med.*, 1964, 270, 278-281.
- [87] BROWN (J.). — Extra-thyroidal iodide metabolism in rat. *Endocrinology*, 1956, 58, 68-78.
- [88] BROWN (J.), SOLOMON (D. H.). — Effects of tolbutamide and carbutamide on thyroid function. *Metabolism*, 1956, 5, 813-819.
- [89] BROWN (J.), SOLOMON (D. H.). — Mechanism of antithyroid effects of a sulfonylurea in the rat. *Endocrinology*, 1958, 63, 473-480.

- [90] BROWN (R. W.), WOODBURY (D. M.), SAYERS (G.). — Inhibition of thyrotropin, gonadotropins and prolactin by ACTH. *J. clin. Endocr.*, 1952, *12*, 939-940.
- [91] BROWN-GRANT (K.). — Inhibition of the release of thyroidal radioiodine in the rat by cortisone. *Endocrinology*, 1955, *56*, 607-609.
- [92] BROWN-GRANT (K.). — The effect of ACTH and adrenal steroids on thyroid activity, with observations on the adrenal-thyroid relationship. *J. Physiol. (Lond.)*, 1956, *131*, 58-69.
- [93] BROWN-GRANT (K.), GIBSON (J. G.). — The effect of exogenous and endogenous adrenaline on the uptake of radio-iodine by the thyroid gland of the rabbit. *J. Physiol. (Lond.)*, 1956, *131*, 85-101.
- [94] BROWN-GRANT (K.), PETHES (G.). — The response of the thyroid gland of the guinea-pig to stress. *J. Physiol. (Lond.)*, 1960, *151*, 40-50.
- [95] BROWN-GRANT (K.), HARRIS (G. W.), REICHLIN (S.). — The influence of the adrenal cortex on thyroid activity in the rabbit. *J. Physiol. (Lond.)*, 1954, *126*, 41-51.
- [96] BULL (G. M.), FRASER (R.). — Myxoedema from resorcinol ointment applied to leg ulcers. *Lancet*, 1950, *1*, 851-855.
- [97] BUTTARO (C. A.). — Sull'azione antitiroidea dell'acido para-amino-salicilico e dell'idrazide dell'acido isonicotinico. *Rif. med.*, 1953, *67*, 345-349.
- [98] CALESNICK (B.), HARRIS (W. D.), JONES (R. S.). — Antithyroid action of antibiotics. *Science*, 1954, *119*, 128-129.
- [99] CANARY (J. J.), SCHAAF (M.), DUFFY (B. J. Jr), KYLE (L. H.). — Effects of oral and intramuscular administration of reserpine in thyrotoxicosis. *New Engl. J. Med.*, 1957, *257*, 435-442.
- [100] CARDONNET (L. J.), STAFFIERI (J. J.), EBERHARDT (D. R.), TOMMASINO (P. O.), BERLI (R. R.), MURATORIO (J.). — Clinical study of the effects of chlorpropamide on normal subjects and on diabetics. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1959, *74*, 771-787.
- [101] CASSON (F.), GUIDO (R.), PETRILLI (W.). — Alterazioni del metabolismo iodico in un soggetto epilettico trattato con 5-5-difenilidantoina. *Acta isotop.*, 1962, *2*, 191-199.
- [102] CASTENFORS (H.), LÖVGREN (O.), ALLGOOTH (A. M.). — The anti-thyroid effect of Phenylbutazone. *Acta rheum. scand.*, 1957, *2*, 244-250.
- [103] CASTOR (C. W.), BEIERWALTES (W.). — Effect of 2:4-dinitrophenol on thyroid function in man. *J. clin. Endocr.*, 1956, *16*, 1026-1031.
- [104] CHAMBERLAIN (J. L.). — Thyroid enlargement probably induced by cobalt. A report of three cases. *J. Pediat.*, 1961, *59*, 81-86.
- [105] CHARNOCK (J. S.), GOOD (B. F.), HETZEL (B. S.). — The effect of salicylate on plasma protein bound iodine in man. *Aust. J. exp. Biol. med. Sci.*, 1959, *37*, 473-479.
- [106] CHEYMOL (J.), LAVEDAN (J. P.). — Actions comparées de quelques antithyroïdiens. *J. Physiol. (Paris)*, 1949, *41*, 144A-147A.
- [107] CHEYMOL (J.), CHABRIER (P.), GAY (Y.). — Action antithyroïdienne et structure moléculaire. I — Étude des thiohydantoïnes et de leurs éthers méthyliques. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1951, *87*, 321-333.

- [108] CHEYMOL (J.), CHABRIER (P.), GAY (Y.). — Action antithyroïdienne et structure moléculaire. III — Étude des thiohydantoïnes. Influence de quelques groupements fonctionnels. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1952, 90, 78-85.
- [109] CHEYMOL (J.), DELSOL (M.), PAZIN (M.). — Actions pondérales et histologiques de la cortisone et d'un antithyroïdien au niveau de l'hypophyse et de la thyroïde chez le rat blanc. *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 1952, 146, 985-988.
- [110] CHEYMOL (J.), GAY (Y.), LAVEDAN (J. P.). — Y a-t-il une action antithyroïdienne des diphenols? *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 1951, 145, 999-1001.
- [111] CHEYMOL (J.), RENAULT (J.), PAZIN (M.). — Action antithyroïdienne et structure moléculaire. II — Étude des dithiocarbamates et de leurs dérivés. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1951, 88, 342-350.
- [112] CHEYMOL (J.), RENAULT (J.), PAZIN (M.). — Action antithyroïdienne et structure moléculaire. IV — Étude des thiopyridones et des thiopipéridones. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1953, 93, 143-147.
- [113] CHITI (E.), CAPPONI (G.). — Comportamento dell'A. D. S., del Q. R. e dell'I. S. P. in soggetti eucrini ed ipertiroidi, dopo trattamento con fenilbutazone. *Arch. E. Maragliano Pat. Clin.*, 1955, 10, 1215-1224.
- [114] CHOUKE (K. S.), FRIEDMAN (H.), LOEB (L.). — Proliferative activity of the thyroid gland of the female guinea pig during the sexual cycle. *Anat. Rec.*, 1935, 63, 131-137.
- [115] CHRISTENSEN (L. K.). — A method for the determination of free, non-protein bound thyroxine in serum. *Scand. J. clin. Lab. Invest.*, 1959, 11, 326-331.
- [116] CHRISTENSEN (L. K.). — The metabolic effect of p-aminosalicylic acid. *Acta endocr. (Kbh)*, 1959, 31, 608.
- [117] CHRISTENSEN (L. K.). — Thyroxine-releasing effect of salicylate and of 2,4-dinitrophenol. *Nature (Lond.)*, 1959, 183, 1189-1190.
- [118] CHRISTENSEN (L. K.). — Free non-protein bound serum thyroxine. *Acta med. scand.*, 1960, 166, 133-140.
- [119] CHRISTENSEN (L. K.). — Triiodothyronine uptake by erythrocytes. *Acta med. scand.*, 1960, 166, 141-146.
- [120] CLARK (F.), CRISPELL (K. R.). — Influence of heparine upon the resin uptake of 131 I-L-Thyroxine from serum. *J. clin. Endocr.*, 1967, 27, 153-158.
- [121] CLARK (F.), HORN (D. B.). — Assessment of thyroid function by the combined use of the serum proteinbound iodine and resin uptake of 131 I-triiodothyronine. *J. clin. Endocr.*, 1965, 25, 39-45.
- [122] CLAUSEN (K. H.), KJERULF-JENSEN (K.). — Artificielt myxødem under para-aminosalicylsyreindgift. *Nord. med.*, 1951, 45, 475-477.
- [123] CLOSON (J.). — Mécanismes de conjugaison des hormones thyroïdiennes. *Exposés ann. Bioch., méd.*, 1964, 25, 129-149.
- [124] COHEN (J.). — Bilan des effets biologiques et cliniques des inhibiteurs de l'ovulation utilisés en administration prolongée aux États-Unis. *Rev. Méd. (Paris)*, 1965, 6, 993-1008.

- [125] COHEN (W. D.), HIGANO (N.), ROBINSON (R. W.), LE BEAU (R. J.). — Changes in serum lipids and urinary ketosteroids during oral and intramuscular administration of androsterone. *J. clin. Endocr.*, 1961, **21**, 1208-1217.
- [126] COMBESCOT (C.), RIVIÈRE (M.). — Action de diverses interventions endocriniennes sur la morphologie de la glande thyroïde chez le singe. *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 1953, **147**, 1358-1360.
- [127] CORTI (L.), ROMUALDI (G.). — Modificazioni istopatologiche da tiosemicarbazone nella ghiandola tiroide (Studio sperimentale). *Folia endocr. (Roma)*, 1950, **3**, 139-146.
- [128] COULAUD (E.). — Corps thyroïde et tuberculose. Paris, Vigot, 1922, 80 p. (*Thèse, Méd., Paris, 1922, n° 106*).
- [129] COULAUD (E.). — Apparition de goîtres chez des tuberculeuses traitées et guéries par le PAS. Action du PAS sur le corps thyroïde du rat. *Rev. Tuberc. (Paris)*, 1954, **18**, 261-268.
- [130] COULAUD (E.). — Action du PAS, de l'isoniazide et de substances voisines sur le corps thyroïde du rat. *Rev. Tuberc. (Paris)*, 1955, **19**, 583-591.
- [131] GRAMMER (J. L.), POVER (W. F. R.). — Iodine-132 uptake by the thyroid in psychotics. *J. ment. Sci.*, 1960, **106**, 1371-1376.
- [132] CRANSWICK (E. H.). — Perphenazine and thyroid function. *Amer. J. Psychiat.*, 1964, **120**, 1133-1134.
- [133] CRANSWICK (E. H.), SIMPSON (G. M.), NIES (A.). — An abnormal thyroid finding produced by Phenothiazine. *J. Amer. med. Ass.*, 1962, **181**, 554-555.
- [134] DANFORTH (D. N.), GREENE (R. R.), IVY (A. C.). — The effect of female sex hormones upon oxygen consumption rate of normal rats, and upon tolerance to dessicated thyroid. *Endocrinology*, 1937, **21**, 361-367.
- [135] DANOWSKI (T. S.). — Clinical Endocrinology. T. 2. Baltimore, Williams and Wilkins, 1962, 540 p.
- [136] DANOSWIKI (T. S.), SARVER (M. E.), MOSES (C.), BONESSI (J. V.). — O-p'DDD therapy in Cushing's syndrome and in obesity with cushingoid changes. *Amer. J. Med.*, 1964, **37**, 235-250.
- [137] DARNAUD (C.), DENARD (Y.), MOREAU (G.), VOISIN (R.), GAICHES (Y.). — Action de la réserpine sur l'hyperthyroïdie : essai d'interprétation et déductions thérapeutiques. *Press méd.*, 1959, **67**, 457-460.
- [138] DAVIES (H. T.), GALBRAITH (H. J. B.). — Goitre and hypothyroidism developing during treatment with PAS. *Brit. med. J.*, 1953, **1**, 1261.
- [139] DAVIES (T. W.), MORGAN (D. B.), THOMAS (J. H.). — Thyroid enlargement during PAS-therapy. *Brit. J. Tuberc.*, 1953, **47**, 233-235.
- [140] DEBRY (G.), BERGER (H.), JOLIBOIS (Cl.). — Le rôle de la thyroïde dans l'infection tuberculeuse expérimentale. *Rev. Tuberc. (Paris)*, 1962, **26**, 311-325.
- [141] DECOURT (J.), DOUMIC (J. M.), MICHARD (J. P.). — Un cas de maladie d'Addison associée à une hyperthyroïdie. *Ann. Endocr. (Paris)*, 1957, **18**, 423-426.

- [142] DE FELICE (E. A.), SMITH (T. C.), DEARBORN (E. H.). — Effect of reserpine (Serpasil) on oxygen consumption of euthyroid, hypothyroid, and hyperthyroid guinea pigs. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1957, **94**, 171-175.
- [143] DE GROOT (L. J.), THOMPSON (J. E.), DUNN (A. D.). — Studies on an iodinating enzyme from calf thyroid. *Endocrinology*, 1965, **76**, 632-645.
- [144] DELTOUR (G.), HIOCO (D.). — Activité comparée du 6-N-Propylthiouracil, de l' amino-2-thiazol, de la tétraméthylthiourée et de quelques autres antithyroïdiens de synthèse sur le rat. *Ann. Endocr. (Paris)*, 1948, **9**, 328-332.
- [145] DEMPSEY (E. W.). — Fluorescent and histochemical reactions in rat thyroid gland at different states of physiological activity. *Endocrinology*, 1944, **34**, 27-38.
- [146] DENIS (W.), MEANS (J. H.). — The influence of salicylate on metabolism in man. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1916, **8**, 273-283.
- [147] DE ROBERTIS (E.), MOURA GONCALVES (J.). — The oxidation-reduction potential of the thyroid follicle in normal and experimental conditions. *Endocrinology*, 1945, **36**, 245-250.
- [148] DESCHAMPS (H.), BRICAIRE (H.). — Le réflexogramme achilléen. *Rev. franç. Étud. clin. biol.*, 1965, **10**, 979-983.
- [149] DESCLAUX (P.), SOULAIRAC (A.), TEYSSEYRE (J.). — Actions endocriniennes de la Parahydroxypropionophénone. *Ann. Endocr. (Paris)*, 1952, **13**, 76-80.
- [150] DESCLAUX (P.), SOULAIRAC (A.), TEYSSEYRE (J.). — Effet inhibiteur de l'action des gonadostimulines par la 4-hydroxypropionophénone. *J. Physiol. (Paris)*, 1953, **45**, 499-510.
- [151] DESCLIN (L.). — Influence des œstrogènes sur la fonction thyroïdienne. *Bruxelles méd.*, 1955, **35**, 118-125.
- [152] DESCLIN (L.), ERMANS (A. M.). — Action de l'hormone folliculaire sur l'activité thyroïdienne de l'hypophyse chez le rat. *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 1950, **144**, 1277-1279.
- [153] DESCLIN (L.), ERMANS (A. M.). — Nouvelles observations à propos de l'action des œstrogènes sur l'activité thyroïdienne du lobe antérieur de l'hypophyse chez le rat. *Ann. Endocr. (Paris)*, 1951, **12**, 238-240.
- [154] DOISY (R. J.), LARDY (H. A.). — Effect of certain steroids on metabolic rate of hyperthyroid rats. *Amer. J. Physiol.*, 1957, **190**, 142-146.
- [155] DOLGER (H.). — Experience with the Tolbutamide treatment of five hundred cases of diabetes on an ambulatory basis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1957, **71**, 275-279.
- [156] DONIACH (I.), FRASER (R.). — Effect of resorcinol on thyroid uptake of P^{31} in rats. *Lancet*, 1950, **1**, 855-856.
- [157] DONIACH (I.), LOGOTHETOPOULOS (J.). — The goitrogenic action of resorcinol in rat. *Brit. J. exp. Path.*, 1953, **34**, 146-151.
- [158] DOWLING (J. T.), FREINKEL (N.), INGBAR (S. H.). — Effect of diethylstilbestrol on the binding of thyroxine in serum. *J. clin. Endocr.*, 1956, **16**, 1491-1506.
- [159] DOWLING (J. T.), INGBAR (S. H.), FREINKEL (N.). — The role of thyroxine-binding interactions in the thyroidal release of hormone. *Clin. Res.*, 1958, **6**, 24-26.

- [160] DOWLING (J. T.), INGBAR (S. H.), FREINKEL (N.). — Failure of diethylstilbestrol to affect thyroidal accumulation and renal clearance of I^{131} . *J. clin. Endocr.*, 1959, 19, 1245-1251.
- [161] DOWLING (J. T.), INGBAR (S. H.), FREINKEL (N.). — The effect of estrogens upon the peripheral metabolism of thyroxine. *J. clin. Invest.*, 1960, 39, 119-130.
- [162] DUC (M.), DUC (M. L.). — *Le réflexogramme achilléen*. Intérêt dans les affections endocriniennes et métaboliques. Paris, Doin, 1965, 119 p.
- [163] DUC (M. L.). — *Le réflexogramme achilléen*. Intérêt dans les affections endocriniennes et métaboliques. 163 p. dactylogr. (*Thèse Méd., Nancy, 1965*).
- [164] DUNCAN (L. J. P.), BAIRD (J. D.), DUNLOP (D. M.). — A clinical trial of BZ-55. *Brit. med. J.*, 1956, 2, 433-439.
- [165] EDWARDS (D. A. W.), FLETCHER (K.), ROWLANDS (E. N.). — Antagonism between perchlorate, iodide, thiocyanate, and nitrate for secretion in human plasma. Analogy with the iodide trap of the thyroid. *Lancet*, 1954, 1, 498-499.
- [166] EDWARDS (D. A. W.), ROWLANDS (E. N.), TROTTER (W. R.). — The mechanism of the goitrogenic action of p-aminosalicylic acid. *Lancet*, 1954, 2, 1051-1052.
- [167] EGER (W.). — Zur Frage der Beziehung der Schilddrüse zur rheumatischen Entzündung. *Medizinische*, 1955, 8, 278-280.
- [168] EGER (W.), FERNHOLZ (J.). — Über den thyreostatischen Effekt des Phenylbutazon und des Oxyphenbutazon unter dem Einfluss des Trijodthyronin. *Med. Pharmacol. exp. (Basel)*, 1965, 13, 17-23.
- [169] EINHORN (J.). — Studies on the effect of thyrotropic hormone on the thyroid function in man. *Acta radiol. (Stockh.)*, 1958, 49, Suppl. 160.
- [170] EINHORN (J.), FRANKSON (C.). — The thyroid function in acute steroid deprivation following bilateral adrenalectomy. *Acta endocr. (Kbh)*, 1961, 37, 463-469.
- [171] EMGE (L. A.), LAQUEUR (G. L.). — Thyroid-ovarian relations. I. Influence of ovarian hormones on thyroid hyperplasia. *Endocrinology*, 1941, 29, 96-102.
- [172] ENGBRING (N. H.), ENGSTROM (W. W.). — Effects of oestrogen and testosterone on circulating thyroid hormone. *J. clin. Endocr.*, 1959, 19, 783-796.
- [173] ENGSTROM (W. W.), MARKARDT (B.). — Influence of estrogen on thyroid function. *J. clin. Endocr.*, 1954, 14, 215-222.
- [174] ENGSTROM (W. W.), MARKARDT (B.). — The effect of stress and cortisone on the circulating thyroid hormone. *J. Lab. clin. Med.*, 1954, 44, 793-794.
- [175] ENGSTROM (W. W.), MARKARDT (B.), LIEBMAN (A.). — Effect of estrogen on serum precipitable iodine. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1952, 81, 582-584.
- [176] ESCOBAR del REY (F.), MORREALE DE ESCOBAR (G.). — Studies on the peripheral disappearance of thyroid hormone. IV. The effect of 2-4-dinitrophenol on the I^{131} distribution in thyroidectomized, l-thyroxine maintained rats, 24 hours after the injection of I^{131} labelled l-thyroxine. *Acta endocr. (Kbh)*, 1958, 29, 161-175.

- [177] ESCOBAR del REY (F.), MORREALE DE ESCOBAR (G.). — Studies on the peripheral disappearance of thyroid hormone. V. The effect of dinitrophenol on the variations of the I^{131} distribution pattern with time, after the injection of I^{131} -labelled l-thyroxine into thyroidec-tomized, 1-thyroxine maintained rats. *Acta endocr. (Kbh)*, 1958, 29, 176-190.
- [178] ESKIN (B. A.), DRATMAN (M. B.), PETTIT (M. D.). — The influence of ovarian hormones on goitrogenesis. *Endocrinology*, 1961, 69, 195-198.
- [179] ESPERSEN (E.). — Goitre and myxoedema during treatment of pulmonary tuberculosis with para-aminosalicylic acid. *Acta tuberc. scand.*, 1958, 36, 110-119.
- [180] ESTES (J. E.), KEITH (N. M.). — Hypothyroidism and mild myxoedema from thiocyanate intoxication. *Amer. J. Med.*, 1946, 1, 45-52.
- [181] FAJANS (S. S.), LOUIS (L. H.), SELTZER (H. S.), JOHNSON (R. D.), GITTNER (R. D.), HENNES (A. R.), WAJCHENBERG (B. L.), ACKERMAN (I. P.), CONN (J. W.). — Metabolic effects of arylsulfonylurea compounds in normal men and in diabetic subjects. *Metabolism*, 1956, 5, 820-839.
- [182] FASOLD (H.). — Über die Wirkung des Vitamin A auf das Ovar des Pubertätsalters. *Klin. Wschr.*, 1937, 16, 90.
- [183] FASOLD (H.), PETERS (H.). — Über den Antagonismus zwischen Thyroxin und Vitamin A. *Z. ges. exp. Med.*, 1934, 92, 57-62.
- [184] FEDERMAN (D. D.), ROBBINS (J.), RALL (J. E.). — Effects of methyl-testosterone on thyroid function, thyroxine metabolism, and thyroxine-binding protein. *J. clin. Invest.*, 1958, 37, 1024-1030.
- [185] FELDMAN (E. B.), CARTER (A. C.). — Endocrinologic and metabolic effects of 17-alpha-methyl-19-nortestosterone in women. *J. clin. Endocr.*, 1960, 20, 842-857.
- [186] FELDMAN (J. D.). — Effect of estrus and estrogen on thyroid uptake of I^{131} in rats. *Endocrinology*, 1956, 58, 327-337.
- [187] FELDMAN (J. D.). — Effect of estrogen on thyroidal and renal clearance of I^{131} in the rat. *Amer. J. Physiol.*, 1956, 187, 369-372.
- [188] FELDMAN (J. D.). — Effect of estrogen on the peripheral utilization of thyroid hormones. *Amer. J. Physiol.*, 1957, 188, 30-34.
- [189] FELDMAN (W. H.), HINSHAW (H. C.), MANN (R. C.). — Promizole in tuberculosis. The effect on previously tuberculosis of guinea pigs of 4,2'-Diaminophenyl-5'-thiazolylsulfone (Promizole). *Amer. Rev. Tuberc.*, 1944, 50, 418-440.
- [190] FILK (H.), RITTER (K.), STÜRMER (E.), LOESER (A.). — Studien zur Stoffwechselwirkung eines Phenothiazinabkömmlings (« Megaphen »). *Klin. Wschr.*, 1954, 32, 265-266.
- [191] FISHER (D. A.), ODDIE (T. H.). — Thyroxine secretion rate during infancy : effect of estrogen. *J. clin. Endocr.*, 1963, 23, 811-819.
- [192] FISHER (D. A.), ODDIE (T. H.), EPPERSON (D.). — Norethynodrel-mestranol and thyroid function. *J. clin. Endocr.*, 1966, 26, 878-884.
- [193] FLOCK (E. V.), OWEN (C. A.). — Effect of salicylate on the metabolism of L-Thyroxine. *Endocrinology*, 1965, 77, 475-484.
- [194] FLODIN (P.), KILLANDER (J.). — Fractionation of human serum proteins by gel filtration. *Biochim. biophys. Acta* (Amst.), 1962, 63, 403-410.

- [195] FLORIDO-MUNOZ (M.). — Acción antitiroidea experimental de la metil-di-tio-hidantoina. *Rev. ibér. Endocr.*, 1955, 2, 55-59.
- [196] FLORSHEIM (W. H.), FAIRCLOTH (M. A.). — Effects of oral ovulation inhibitors on serum protein-bound iodine and thyroxine binding proteins. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1964, 117, 56-58.
- [197] FORD (D. H.), HARSTEIN (M.), RHINES (R.). — Further studies on differences in the uptake of ^{131}I -Triiodothyronine in the brains of male and female rats. *Acta endocr. (Kbh.)*, 1964, 45, 219-236.
- [198] FOULGER (M. P. H.), ROSE (E.). — Acute goiter during thiocyanate therapy for hypertension. *J. Amer. med. Ass.*, 1943, 122, 1072-1073.
- [199] FRANCK (S.). — Histophysiologie de la préhypophyse. Préhypophyse et glande thyroïde soumises à l'action de la folliculine. *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 1937, 125, 573-576.
- [200] FRANKLIN (A. L.), CHAIKOFF (I. L.). — The effect of sulfanilamide on the conversion in vitro of inorganic iodine to thyroxine and diiodotyrosine by thyroid slices. *J. biol. Chem.*, 1943, 148, 719-720.
- [201] FRANKLIN (A. L.), CHAIKOFF (I. L.). — The effect of sulfonamides on the conversion in vitro of inorganic iodide to thyroxine and diiodotyrosine by thyroid tissue with radioactive iodine as indicator. *J. biol. Chem.*, 1944, 152, 295-301.
- [202] FRANKLIN (A. L.), CHAIKOFF (I. L.), LERNER (S. R.). — The influence of goitrogenic substances on the conversion in vitro of inorganic iodide to thyroxine and diiodotyrosine by thyroid tissue with radioactive iodine as indicator. *J. biol. Chem.*, 1944, 153, 151-162.
- [203] FREDERICKSON (D. S.). — Effect of massive cortisone therapy on thyroid function. *J. clin. Endocr.*, 1951, 11, 760.
- [204] FREDERICKSON (D. S.), FORSHAM (P. H.), THORN (G. W.). — The effect of massive cortisone therapy on measurements of thyroid function. *J. clin. Endocr.*, 1952, 12, 541-553.
- [205] FREEDBERG (I. M.), HAMOLSKY (M. W.), FREEDBERG (A. S.). — The thyroid gland in pregnancy. *New Engl. J. Med.*, 1957, 256, 505-510, 256, 551-555.
- [206] FREINKEL (N.), INGBAR (S. H.). — Effect of metabolic inhibitors upon iodide transport in sheep thyroid slices. *J. clin. Endocr.*, 1955, 15, 598-615.
- [207] FREUDENBERGER (C. B.), CLAUSEN (F. W.). — Quantitative effects of Theelin on body growth and endocrine glands in young albino rats. *Anat. Rec.*, 1937, 69, 171-177.
- [208] FREY (H. M.). — Addison's disease complicated by Graves' disease. *J. clin. Endocr.*, 1959, 19, 1497-1499.
- [209] FREYDBERG-LUKAS (V.). — Die Wirkung von Serpasil auf die Thyroidea. — *Acta endocr. (Kbh.)*, 1956, 23, 419-425.
- [210] FRIEDEL (M. T.). — Effect of tranquilizing agents on radioactive iodine uptake in the thyroid gland. *J. Amer. med. Ass.*, 1958, 167, 983-984.
- [211] FRIEND (D. G.). — Iodide therapy and the importance of quantitating the dose. *New Engl. J. Med.*, 1960, 263, 1358-1360.
- [212] FRIIS (T.). — Thyroxine metabolism in man estimated by means of ^{131}I -labelled L-Thyroxine. *Acta endocr. (Kbh.)*, 1958, 29, 587-601.

- [213] FROHMAN (L. A.), KLOCKE (F. J.). — Recurrent thiocyanate intoxication, with pancytopenia, hypothyroidism and psychosis. *New Engl. J. Med.*, 1963, 268, 701-705.
- [214] FURMAN (R. H.), HOWARD (R. P.). — Effects of androsterone and triiodothyronine on serum lipids and lipoproteins, nitrogen balance and related metabolic phenomena in subjects with normal and decreased thyroid function, with hyperglyceridemia and/or hypercholesterolemia. *Metabolism*, 1962, 11, 76-93.
- [215] GAILLARD (G.). — Facteurs physico-chimiques dans la radiochromatographie monodimensionnelle sur papier : cas des iodotyrosines et des iodothyronines. 137 p. dactylogr. (*Thèse Méd., Clermont-Ferrand*, 1962).
- [216] GAIRDNER (D.), MARKS (J.), ROSCOE (J. D.). — Goitrogenic hazard of cobalt. *Lancet*, 1954, 2, 1285.
- [217] GANDRA (Y. R.), CONIGLIO (J. G.). — Calcium and metabolism of ^{131}I in rats and homogenates of rat thyroid. *Amer. J. Physiol.*, 1961, 200, 1023-1026.
- [218] GARDNER (J. H.). — Effects of inunction of alpha-estradiol on testes and thyroids of albino rats. *Proc. Soc. exp. Biol.*, 1949, 72, 306-309.
- [219] GARTON (G. A.), WILLIAMS (R. T.). — The fates of quinol and resorcinol in the rabbit in relation to the metabolism of benzene. *Biochem. J.*, 1949, 44, 234-238.
- [220] GASTINEAU (C. F.), ARNOLD (J. W.). — The occurrence of clinical disorders of the thyroid in patients with Addison's disease. Cité par : GREENBERG, in *Ann. intern. Med.*, 1961, 55, 663-667.
- [221] GELOTTE (B.), FLODIN (P.), KILLANDER (J.). — Fractionation of human plasma proteins by gel filtration and zone electrophoresis or ion-exchange chromatography. *Arch. Biochem.*, 1962, Suppl. 1, 319-326.
- [222] GEMMILL (C. L.), BROWNING (K. M.), GEMMILL (D. D.). — Effects of iodinated salicylates on metabolism of rats and mice. *Proc. Soc. exp. Biol (N. Y.)*, 1962, 110, 39-41.
- [223] GENNES (L. DE), BRICAIRE (H.), BAILLET (J.), DESCHAMPS (H.). — Étude du réflexe achilléen, enregistrement kinésimétrique, sa valeur dans l'étude de la fonction thyroïdienne. *Ann. Endocr. (Paris)*, 1960, 21, 683-695.
- [224] GERAUD (J.), BIMES (C.), BRU (A.), LAVITRY (S.), SERRES (A.). — Étude à l'aide de l'iode radio-actif de trois goîtres médicamenteux. Remarques sur l'interprétation des autoradiogrammes. *Ann. Endocr. (Paris)*, 1951, 12, 599-604.
- [225] GERLACH (U.), BLAICH (W.). — Zur Wirkung von Antihistaminpreparaten auf die Schilddrüse und Nebenniere von Ratten. *Arztl. Wschr.*, 1953, 8, 461-463.
- [226] GESSLER (C.). — Influence of folliculin on the basal metabolic rate. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1936, 54, 263-271.
- [227] GILBERT-DREYFUS, ZARA (M.). — Attitude du praticien devant un cas d'hyperthyroïdie. *Entretiens de Bichat (médecine)*, 1955, 253-258.
- [228] GILBERT-DREYFUS, WELTI (J. J.), COHEN (A.), ZARA (M.). — Thyrotoxicose et insuffisance surrénale (corrélation ou coïncidence?). *Rev. franç. Endocr.*, 1960, 1, 463-468.

- [229] GIORDANO (G.), FERRINI (O.), ROMANO (P.), PERRONI (G. L.). — Influenza del cloruro di cobalto sulla funzione tiroidea. *Arch. Sci. med.*, 1958, 105, 227-230.
- [230] GIROD (C.), DURAND (N.). — A propos des relations thyro-ovariennes : influence de l'oestradiol sur la thyroïde du singe *Macacus irus* F. Cuv. *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 1964, 158, 75-78.
- [231] GLEIZES (L.). — Thérapeutique médicale de la maladie de Basedow. *Concours méd.*, 1954, 76, 731-734.
- [232] GODLEY (A. F.), STANBURY (J. B.). — Preliminary experience in the treatment of hyperthyroidism with potassium perchlorate. *J. clin. Endocr.*, 1954, 14, 70-78.
- [233] GOLDBERG (R. C.), CHAIKOFF (I. L.). — Failure of the dinitrophenol-induced fall in plasma protein-bound iodine to stimulate augmented TSH production. *Endocrinology*, 1951, 49, 613-616.
- [234] GOLDBERG (R. C.), WOLFF (J.), GREEP (R. O.). — Mechanism of depression of plasma protein bound iodine by 2,4-dinitrophenol. *Endocrinology*, 1955, 56, 560-566.
- [235] GOLDBERG (R. C.), WOLFF (J.), GREEP (R. O.). — Studies on the nature of the thyroid-pituitary interrelationship. *Endocrinology*, 1957, 60, 38-52.
- [236] GOLDENBERG (I. S.), LUTWAK (L.), ROSENBAUM (P. J.), HAYES (M. A.). — Thyroid-adrenocortical metabolic interrelations. *J. clin. Endocr.*, 1955, 15, 227-237.
- [237] GOLDSMITH (R.), HERBERT (C.), LUTSCH (G.). — The effect of iodide on the release of thyroid hormone in hyperthyroidism : further observations. *J. clin. Endocr.*, 1958, 18, 367-378.
- [238] GOOD (B. F.), HETZEL (B. S.), HOGG (B. M.). — Studies of the control of thyroid function in rats : effects of salicylate and related drugs. *Endocrinology*, 1965, 77, 674-682.
- [239] GOOD (B. F.), HETZEL (B. S.), OPIT (L. J.). — Effect of salicylate on plasma protein-bound iodine in thyroxine-maintained thyroidectomized rats. *J. Endocr.*, 1960, 21, 231-233.
- [240] GOODMAN (J. R.), FLORSHEIM (W. H.), TEMPEREAU (C. E.). — Reserpine and thyroid function. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1955, 90, 196-198.
- [241] GOODWIN (J. F.), MILLER (H.), WAYNE (E. J.). — A comparison of the anti-thyroid activity of para-aminobenzoic acid and thiouracil compounds. *Lancet*, 1949, 2, 1211-1213.
- [242] GORDON (A. S.), GOLDSMITH (E. D.), CHARIPPER (H. A.). — Thyrotrophic hormone content of the blood sera and pituitary glands of thiourea-sulfadiazine-treated and thyroidectomized rats. *Endocrinology*, 1945, 36, 53-61.
- [243] GORDON (A. S.), GOLDSMITH (E. D.), CHARIPPER (H. A.). — Effects of para-aminobenzoic acid and thiouracile on thyroid function and resistance to low pressures. *Endocrinology*, 1945, 37, 223-229.
- [244] GORMAN (C. A.), FLOCK (E. V.), OWEN (C. A.), PARIS (J.). — Factors affecting thyroxine exchange between rat liver and blood. In : FLOCK (E. V.), OWEN (C. A.). *Endocrinology*, 1965, 77, 475-484.
- [245] GRABILOVE (J. L.), ALVAREZ (A. A.), SOFFER (L. J.). — Effect of acetazoleamide (Diamox) on thyroid function. *J. appl. Physiol.*, 1958, 13, 491-492.

- [246] GRANT (W. C.). — Aureomycine and the thyroid gland. *Science*, 1954, 120, 724-725.
- [247] GREEN (T. W.), WHITE (W. E.), ENGELMAN (E. P.), KRUPP (M. A.). — Effect of Butazolidin on I^{131} uptake by the thyroid gland. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1953, 82, 155-157.
- [248] GREENBERG (W. V.). — Addison's disease and hyperthyroidism. *Ann. intern. Med.*, 1961, 55, 663-667.
- [249] GREER (M. A.), ERWIN (H. L.). — Evidence of separate hypothalamic centers controlling corticotrophin and thyrotropin secretion by pituitary. *Endocrinology*, 1956, 58, 665-670.
- [250] GREER (M. A.), KENDALL (J. W.), SMITH (M.). — Antithyroid compounds. In : *The Thyroid Gland*. Publ. s. l. direct. de R. PITT-RIVERS et W. R. TROTTER. T. 1, London, Butterworths, 1964, 357-389.
- [251] GRINBERG (R.). — Effect of epinephrine on metabolism of thyroxine by pituitary and brain. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1964, 116, 35-38.
- [252] GROSS (R. T.), KRISS (J. P.), SPAET (T. H.). — Hematopoietic and goitrogenic effects of cobaltous chloride in patients with Sick-cell anemia. *Amer. J. Dis. Child.*, 1954, 88, 503-505.
- [253] GROSS (R. T.), KRISS (J. P.), SPAET (T. H.). — The hematopoietic and goitrogenic effects of cobaltous chloride in patients with sickle-cell anemia. *Pediatrics*, 1955, 15, 284-290.
- [254] GROSVENOR (C. E.). — Effects of oestrogen upon thyroidal I^{131} release and excretion of thyroxine in ovariectomized rats. *Endocrinology*, 1962, 70, 673-678.
- [255] GUERIN (M. T.). — Méthode d'évaluation des fractions protéiques sériques capables de fixer la thyroxine (T. B. P.). *Rev. franç. Étud. clin. biol.*, 1964, 9, 342-345.
- [256] GUINET (P.). — Le goitre parenchymateux hyperplasique. *Scalpel*, 1963, 116, 53-61.
- [257] GUINET (P.), BERGER (M.). — Faits cliniques et expérimentaux sur les goitres avec hypothyroïdie provoqués par la diméthylthiohydantoïne. *Ann. Endocr. (Paris)*, 1951, 12, 544-548.
- [257 bis] GUINET (P.), TOURNIAIRE (J.), PEYRIN (J. O.). — Étude clinique et biologique d'un goitre à la résorcine. *Ann. Endocr. (Paris)*, 1967, 28, 199-206.
- [258] GUINET (P.), MORNEX (R.), TOURNIAIRE (J.), FRANCHET (G.). — Étude de la courbe de fixation thyroïdienne de l'iode 131 chez les sujets ayant reçu des produits de contraste iodés. *Rev. franç. Endocr.*, 1964, 5, 9-21.
- [259] HALMI (N. S.), BARKER (S. B.). — Histo-physiological effects of cortisone on rat pituitary and thyroid. *Endocrinology*, 1952, 51, 127-134.
- [260] HALMI (N. S.), BOGDANOVE (E. M.), SPIRTOS (B. N.), LIPNER (M. J.). — Influence of cortisone on iodide concentrating mechanism of the rat thyroid. *Endocrinology*, 1953, 52, 233-235.
- [261] HALMI (N. S.), GRANNER (D. K.), DOUGHMAN (D. J.), SMITH (B. D.). — Response of the thyroidal iodide pump and thyroid weight to goitrogens in rats fed low or high iodine diets. *Endocrinology*, 1959, 65, 607-613.

- [262] HALMI (N. S.), GRANNER (D. K.), MULLER (G.), PETERS (B. H.), SMITH (B. D.). — Effect of thiocyanate, stable iodide and perchlorate on the kinetics of radio-iodine transport between thyroid gland and blood of rats. *Endocrinology*, 1960, 67, 332-336.
- [263] HALONEN (P. I.), KUUSISTO (A. N.), KOSKELO (P.). — On the effect of Strophantin on thyroid activity. *Cardiologia (Basel)*, 1952, 21, 727-734.
- [264] HAMILTON (R. R.). — Effect of PAS on the thyroid gland. *Brit. med. J.*, 1953, 1, 29-30.
- [265] HAMOLSKY (M. W.), GOLODETZ (A.), FREEDBERG (A. S.). — The plasma protein-thyroid hormone complex in man. III. Further studies on use of the in vitro red blood cell uptake of P^{131} -l-triiodothyronine as a diagnostic test of thyroid function. *J. clin. Endocr.*, 1959, 19, 103-116.
- [266] HAMOLSKY (M. W.), STEIN (M.), FREEDBERG (A. S.). — The thyroip hormone plasma complex in man. II. A new in vitro method for studies of uptake of labelled hormonal components by human erythrocytes. *J. clin. Endocr.*, 1957, 17, 33-34.
- [267] HAMVI (G. J.), SKILLMAN (T. G.), FREEDY (L. R.), ALEXANDER (L. A.). — Metabolic studies with Metahexamide. *Metabolism*, 1959, 8, 631-643.
- [268] HAMVI (G. J.), SKILLMAN (T. G.), KRUGER (F. A.), FREDDY (L. R.). — The effects of chlorpropamide on endocrine function in patients with diabetes mellitus and its effects in other endocrine disorders. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1959, 74, 1003-1011.
- [269] HANNGREN (A.). — Determination of the antithyroid action of para-amino-salicylic acid using radioactive iodine *Lancet*, 1952, 2, 117.
- [270] HANNO (G.), AWWAD (H. K.). — A study of the antithyroid effect of Tolbutamide. *J. Endocr.*, 1962, 25, 343-350.
- [271] HANSEN (H. H.), MOGENSEN (E. F.). — The effect of sodium salicylate on the uptake of 131 I-labelled l-triiodothyronine by human erythrocytes. *Acta med. scand.*, 1964, 175, 687-690.
- [272] HANSEN (J. E. M.). — Mechanism of the effect of phenylbutazone on the thyroid gland. *Acta endocr. (Kbh.)*, 1962, 40, Suppl. 67, 162.
- [273] HARDY (J. D.), RIEGEL (C.), ERISMAN (E. P.). — Experience with protein bound iodine (PBI); the effect of ACTH and cortisone on thyroid function. *Amer. J. med. Sci.*, 1950, 220, 290-292.
- [274] HARDY (T. L.), MANSFORD (K. R. L.). — Gel filtration as a method of studying drug-protein binding. *Biochem. J.*, 1962, 83, 34-35.
- [275] HARRIS (G. W.), LEVINE (S.), SCHINDLER (W. J.). — Vasopressin and thyroid function in the rat: the effect of oestrogens. *J. Physiol. (Lond.)*, 1964, 170, 516-523.
- [276] HART (F. D.), MACLAGAN (N. F.). — Myxoedema from resorcinol ointment. *Lancet*, 1951, 1, 530-531.
- [277] HART (K. T.), BAUER (M. A.), DRUET (D.), MACK (R. E.). — The effect of 2:4-dinitrophenol on iodine metabolism. *J. Pharmacol.*, 1961, 134, 227-232.
- [278] HARTMAN (F. A.), GREEN (D. W.), BOWEN (B. D.), THORN (G. W.). — Further experience with cortin therapy. *J. Amer. med. Ass.*, 1932, 99, 1478-1483.

- [279] HARTSOOK (E. W.), HERSHBERGER (T. V.), LONG (T. A.). — Effects of diethylstilbestrol with thyroxine or thiouracil on thyroid in male rats. *Amer. J. Physiol.*, 1961, **201**, 823-826.
- [280] HAYS (M. T.). — Effect of epinephrine on radioiodide uptake by the normal human thyroid. *J. clin. Endocr.*, 1965, **25**, 465-468.
- [281] HEILESEN (B.). — Diffuse goitre induced by PAS. *Acta tuberc. scand.*, 1960, **38**, 325-331.
- [282] HEISE (F. H.), MARTIN (G. J.). — Ascorbic acid metabolism in tuberculosis. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1936, **34**, 642-644.
- [283] HELLMAN (L.), BRADLOW (H. L.), ZUMOFF (B.), FUKUSHIMA (D.), GALLAGHER (T. F.). — Thyroid-androgen interrelations and the hypocholesterolemic effect of androsterone. *J. clin. Endocr.*, 1959, **19**, 936-948.
- [284] HELLWIG (C. A.). — Experimental goiter due to calcium. *Arch. Surg.*, 1940, **40**, 98-102.
- [285] HEMING (A. E.), HOLTKAMP (E.), KERWIN (J. F.), MONSOR (L. F.), DOCANAY (J. G.). — Effect of amphenone «B» on adrenal and thyroid function of adult ovariectomized rats. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1952, **80**, 154-157.
- [286] HERMANN (H.), MORNEX (R.). — *Les phéochromocytomes*. Paris, Gauthier-Villars, 1964, 258 p.
- [287] HERSCHMAN (J. M.). — Effects of various compounds on the binding of thyroxine to serum proteins in rats. *Endocrinology*, 1963, **72**, 799-803.
- [288] HERSCHMAN (J. M.), VAN MIDDLESWORTH (L.). — Effect of anti-thyroid compounds on the deiodination of thyroxine in the rat. *Endocrinology*, 1962, **71**, 94-100.
- [289] HERTZ (R.), ALLEN (M. J.), TULLNER (W. W.). — Effect of amphenone «B» on thyroid, adrenals and genital tract of female rat. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1950, **75**, 627-630.
- [290] HERTZ (R.), PITTMAN (J. A.), GRAFF (M. M.). — Amphenone : toxicity and effects on adrenal and thyroid function in man. *J. clin. Endocr.*, 1956, **16**, 705-723.
- [291] HERTZ (R.), TULLNER (W. W.), ALLEN (M. J.). — Selective inhibition of adrenal and thyroid stimulating effect of amphenone «B» by cortisone and thyroxine. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1951, **77**, 480-481.
- [292] HETZEL (B. S.), CHARNOCK (J. S.), LANDER (H.). — Metabolic effects of salicylate in man. *Metabolism*, 1959, **8**, 205-213.
- [293] HETZEL (B. S.), GOOD (B. F.), WELLBY (M. L.), BEGG (M. W.). — The effect of salicylate on the plasma proteinbound iodine level in various states of endocrine disorder in man. *Aust. Ann. Med.*, 1962, **11**, 34-40.
- [294] HETZEL (B. S.), GOOD (B. F.), WELLBY (M. L.), CHARNOCK (J. S.). — Salicylate-induced fall in plasma proteinbound iodine in hyperthyroidism. *Lancet*, 1960, **I**, 957-959.
- [295] HIGGINS (G. M.), LARSON (R. A.). — Hyperplasia of the thyroid gland induced by 4, 2'-diaminophenyl-5'-thiazolesulfone (promizole). *Proc. Mayo Clin.*, 1944, **19**, 137-141.
- [296] HIGGINS (G. M.), WOODS (K. A.), KENDALL (E. C.). — Some observations on the physiologic activity of Delta 4,6 Dehydrocortisone (DIENE). *Endocrinology*, 1951, **48**, 175-188.

- [297] HILL (S. R.), REISS (R. S.), FORSHAM (P. H.), THORN (G. W.). — The effect of adrenocorticotropin and cortisone on thyroid function: thyroid-adrenocortical interrelationships. *J. clin. Endocr.*, 1950, *10*, 1375-1400.
- [298] HOBSON (Q. J. G.). — Varicose ulceration of the legs and myxoedema and goitre following application of resorcinol ointment. *Proc. roy. Soc. Med.*, 1951, *44*, 164-166.
- [299] HOEN (A.), LANGEFELD (H.), OEHME (C.). — Ueber die Beziehungen zwischen Schilddrüse und Nebennieren. *Endokrinologie*, 1939, *21*, 305-314.
- [300] HOGNESS (J. R.), LEE (N. D.), WILLIAMS (R. H.). — Effects of amphenone «B» on thyroid and adrenal functions. *Endocrinology*, 1953, *52*, 378-389.
- [301] HOGNESS (J. R.), WILLIAMS (R. H.), LANCE (M.). — Effects of amphenone «B» on adrenal, thyroid and testes. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1952, *79*, 43-47.
- [302] HOLLANDER (C. S.), GARCIA (A. M.), STURGIS (S. H.). — Effect of an ovulatory suppressant on the serum protein-bound iodine and the red-cell uptake of radioactive triiodothyronine. *New Engl. J. Med.*, 1963, *269*, 501-504.
- [303] HOLLANDER (C. S.), ODAK (V. V.), PROUT (T. E.), ASPER (S. P.). — An evaluation of the role of prealbumin in the binding of thyroxine. *J. clin. Endocr.*, 1962, *22*, 617-622.
- [304] HOLLY (R. G.). — Studies on iron and cobalt metabolism. *J. Amer. med. Ass.*, 1955, *158*, 1349-1352.
- [305] HOLT (C. von), KRACHT (J.), KRÖNER (B.), HOLT (L. von). — Wirkung von N1-sulfanilyl-N2-n-butylcarbamid auf Kohlenhydratstoffwechsel und endokrines System. *Schweiz. med. Wschr.*, 1956, *86*, 1123-1129.
- [306] HOLVEY (D. N.), CUTLER (R. E.), DOWLING (J. T.). — Thyroxine-binding by the thyroxine-binding globulin as a measure of the anabolic activity of congeners of testosterone. *Metabolism*, 1965, *14*, 491-498.
- [307] HOPPER (J. Jr.), ANDERSON (B. G.), DAILEY (M. E.). — Cobaltous chloride in the treatment of anemia associated with renal insufficiency and its effect on thyroid function. *Amer. J. med. Sci.*, 1959, *238*, 66-72.
- [308] HORN (Z.), PALKOVITS (M.). — L'effet du NN-Diméthylbiguanide (Glucophage) sur la thyroïde. *Thérapie*, 1964, *19*, 619-623.
- [309] HORST (W.), SCHUMACHER (H. H.). — Papierelektrophoretische Untersuchungen von Schilddrüsenextrakten und Serum nach in vitro-Zusatz von Radiojodid, Radiomangen und Radiocobalt sowie nach in vivo-Gabe von Radiojodid. *Klin. Wschr.*, 1954, *32*, 361-364.
- [310] HORVAT (A.), VIDOVIC (V.), MILUTINOVIC (P.), BUZINA (R.). — Effect of potassium iodide and vitamin A on the thyroidal uptake and urinary excretion of I^{131} in goitrous subjects on the island of KRK. *J. Nutr.*, 1959, *68*, 647-653.
- [311] HOUSSAY (B. A.), PENHOS (J. C.), TEODOSIO (N.), BOWKETT (J.), APELBAUM (J.). — Action of the hypoglycemic sulfonyl compounds in hypophysectomized, adrenalectomized, and depancreatized animals. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1957, *71*, 12-24.

- [312] HUDSON (R. D.), DOMINO (E. F.). — Comparative effects of three substituted Phenothiazines on the patellar reflex and mean arterial blood pressure of the rabbit. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1964, 147, 36-42.
- [313] HUGHES (A. M.). — Cretinism in rats induced by thiouracil. *Endocrinology*, 1944, 34, 69-76.
- [314] HULLIGER (L.), WALSER (A.), LÜTHY (H.). — Beitrag zur Frage der thyreostatischen Wirkung von Butazolidin. *Schweiz. med. Wschr.*, 1960, 90, 1348-1349.
- [315] HULTQUIST (G.), NATHORST-WINDAHL (G.), JOHANSSON (L.). — Några synpunkter på mekanismen för den antidiabetiska verkan av sulfonamidurinämnepreparat. *Nord. Med.*, 1957, 58, 1873.
- [316] HUNTER (A. R.). — Chlorpromazine as aid to cooling in thyroid crisis. *Lancet*, 1955, 2, 173-174.
- [317] HUNTON (R. B.), WELLS (M. V.), SKIPPER (E. W.). — Hypothyroidism in diabetics treated with sulphonylurea. *Lancet*, 1965, 2, 449-451.
- [318] IINO (S.), YAMADA (T.), GREER (M. A.). — Effect of graded doses of propylthiouracil on biosynthesis of thyroid hormones. *Endocrinology*, 1961, 68, 582-588.
- [319] INGBAR (S. H.). — The effect of cortisone on the thyroïdal and renal metabolism of iodine. *Endocrinology*, 1953, 53, 171-181.
- [320] INGBAR (S. H.). — Simultaneous measurement of iodide-concentrating and protein-binding capacities of normal and hyperfunctioning human thyroid gland. *J. clin. Endocr.*, 1955, 15, 238-264.
- [321] INGBAR (S. H.). — Observations concerning the binding of thyroid hormones by human serum prealbumin. *J. clin. Invest.*, 1963, 42, 143-160.
- [322] INGBAR (S. H.), FREINKEL (N.). — The influence of ACTH, cortisone, and hydrocortisone on the distribution and peripheral metabolism of thyroxine. *J. clin. Invest.*, 1955, 34, 1375-1379.
- [323] INGBAR (S. H.), FREINKEL (N.). — Regulation of the peripheral metabolism of the thyroid hormones. *Recent Progr. Hormone Res.*, 1960, 16, 353-403.
- [324] IRIZARRY (S.), PANIAGUA (M.), PINCUS (G.), JANER (J. L.), FRIAS (Z.). — Effect of cyclic administration of certain Progestin-Estrogen combinations on the 24-Hour radioiodine thyroid uptake. *J. clin. Endocr.*, 1966, 26, 6-10.
- [325] JACOBSON (L.), WIDSTRÖM (G.). — Separation of iodine compounds in serum by gel filtration. *Scand. J. clin. Lab. Invest.*, 1962, 14, 285-288.
- [326] JAGIELLO (G. M.), Mc KENZIE (J. M.). — Influence of propylthiouracil on the thyroxine-thyrotropin interplay. *Endocrinology*, 1960, 67, 451-456.
- [327] JAIMET (C. H.), THODE (H. G.). — Thyroid function studies on children receiving cobalt therapy. *J. Amer. med. Ass.*, 1955, 158, 1353-1355.
- [328] JARRETT (R. J.). — Some endocrine effects of two phenothiazine derivatives, chlorpromazine and perphenazine, in the female mouse. *Brit. J. Pharmacol.*, 1963, 20, 497-506.

- [329] JENKINS (J. S.), PILKINGTON (T. R. E.), ROSENOER (V. M.). — Thyrotoxicosis and Addison's disease in same patient. *Brit. med. J.*, 1960, *1*, 1025-1026.
- [330] JONES (I. H.), MEADE (T. W.). — Hypothermia following chlorpromazine therapy in myxoedematous patients. *Geront. clin. (Basel)*, 1964, *6*, 252-256.
- [331] JONES (S. L.), VAN MIDDELSWORTH (L.). — Normal I^{131} L-thyroxine metabolism in the presence of potassium perchlorate and interrupted by propylthiouracil. *Endocrinology*, 1960, *67*, 855-861.
- [332] JUSTIN-BESANÇON (L.), KLOTZ (P.), GRIVAUX. — Les réactions thyroïdiennes des hyperfolliculiniques. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, 1950, *66*, 812-827.
- [333] KAELLIS (E.), GOLDSMITH (E. D.). — Calcium and citrate in the thyroids of male CFN Rats. *Acta endocr. (Kbh)*, 1965, *48*, Suppl. 95, 1-20.
- [334] KANAYA (R.). — Depression of iodide uptake of the thyroid by thiocyanate through blocking of the energy supply. *Endocr. jap.*, 1959, *6*, 1-8.
- [335] KAPPAS (A.), HELLMAN (L.), FUKUSHIMA (D. K.), GALLAGHER (T. F.). — The thermogenic effect and metabolic fate of etiocholanolone in man. *J. clin. Endocr.*, 1958, *18*, 1043-1055.
- [336] KARAM (J.), HARRISON (M.), FRASER (R.). — The effect of reserpine on goitre induced by thiouracil. *J. Endocr.*, 1960, *21*, 229-230.
- [337] KARP (L.), KOSTKIEWICZ (B.). — Experimenteller Kolloidaler Kropf nach Follikulininjektion. *Klin. Wschr.*, 1934, *13*, 489-490.
- [338] KEITEL (H. G.). — Cobalt and thyroid dysfunction. *J. Amer. med. Ass.*, 1955, *158*, 1390.
- [339] KEITEL (H. E. G.), SHERER (M. G.). — Marked depression of the plasma protein-bound iodine concentration in the absence of clinical hypothyroidism during testosterone medication. *J. clin. Endocr.*, 1957, *17*, 854-861.
- [340] KELLERSHOHN (C.), COMAR (D.), LE POEC (C.). — Détermination de l'iode sanguin par analyse d'activation. *Int. J. appl. Radiat.*, 1961, *12*, 87-103.
- [341] KENNEDY (G. C.), SALAMAN (D. F.), HAGUE (P.). — Failure of hypothalamic lesions to prevent thyroid stimulation by oestrogen in the rat. *J. Endocr.*, 1964, *29*, 97-98.
- [342] KENNEDY (T. H.). — Thio-ureas as goitrogenic substances. *Nature (Lond.)*, 1942, *150*, 233-234.
- [343] KESTON (A. S.), GOLDSMITH (E. D.), GORDON (A. S.), CHARIPPER (H. A.). — The effect of thiourea upon the metabolism of iodine by rat thyroid. *J. biol. Chem.*, 1944, *152*, 241-244.
- [344] KILPATRICK (R.), ELMORE (D. T.), WOOD (D. R.). — Antithyroid activity of thiohydantoins. *Brit. J. Pharmacol.*, 1958, *13*, 350-356.
- [345] KINSELL (L. W.), BROWN (F. R.), FRISKEY (R. W.), MICHAELS (G. D.). — Insulin-sparing sulfonamides. *J. clin. Endocr.*, 1956, *16*, 821-829.
- [346] KINSELL (L. W.), ZILLESON (F. O.), SMITH (A. M.), PALMER (J.). — The protective action of cardiac glycosides and adrenal cortical hormone against thyroxin. *Endocrinology*, 1942, *30*, 221-226.
- [347] KIRTLEY (W. R.). — Occurrence of sensitivity and side reactions following carbutamide. *Diabetes*, 1957, *6*, 72-73.

- [348] KISSEL (P.), FAIVRE (G.), HARTEMANN (P.). — Un cas de myxœdème par traitement prolongé à la diméthyl-dithio-hydantoïne. *Rev. méd. Nancy*, 1958, 83, 579-584.
- [349] KISSEL (P.), HARTEMANN (P.), DUC (M.). — *Les syndromes myothyroïdiens*. Paris, Masson, 1965, 167 p.
- [350] KISSEL (P.), HARTEMANN (P.), DUC (M.), DUC (M. L.). — Le réflexogramme achilléen dans les dysthyroïdies et dans les troubles du métabolisme électrolytique. *Presse méd.*, 1964, 72, 2201-2204.
- [351] KISSEL (P.), DEBRY (G.), DUC (M.), VAILLANT (G.), DUC (M. L.). — Le réflexogramme achilléen des diabétiques. *Presse méd.*, 1966, 74, 111-115.
- [352] KJERULF-JENSEN (K.), WOLFFBRANDT (G.). — Antithyroid effect of p-aminosalicylic acid and m-aminophenol. *Acta pharmacol. (Kbh)*, 1951, 7, 376-380.
- [353] KLEIN (E.). — Perorale Medikation von 3,5-Dioxo-4,2-diphenyl-4-n-butyl-pyrazolidin und Schilddrüsenfunktion. *Arzneimittel-Forsch.*, 1956, 6, 726-728.
- [354] KLEIN (F.), OTTIS (V.), VELVART (J.). — Myxoedema from resorcinol ointment applied to leg ulcers. *Lancet*, 1950, 2, 768.
- [355] KLEINSORG (H.), KRÜSKEMPER (H. L.). — Der Einfluss von Butazolidin auf die Schilddrüse. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1955, 100, 441-449.
- [356] KLINCK (G. H.). — Thyroid hyperplasia in young children. *J. Amer. med. Ass.*, 1955, 158, 1347-1348.
- [357] KNOWLTON (A. I.), JAILER (J. W.), HAMILTON (H.), WEST (R.). — Effects of pituitary adrenocorticotrophic hormone (ACTH) in panhypopituitarism of long-standing and in myxedema. *Amer. J. Med.*, 1950, 8, 269-284.
- [358] KOELSCH (G. A.), KENDALL (E. C.). — The relation of the suprarenal cortical hormone to nitrogen metabolism in experimental hyperthyroidism. *Amer. J. Physiol.*, 1935, 113, 335-349.
- [359] KOHLER (H.). — Cobalttherapie bei Frühgeborenen. *Dtsch. Gesundh. Wes.*, 1956, 11, 169-171.
- [360] KOMROWER (G. M.). — A case of myxoedema developing during p-aminosalicylic acid therapy. *Brit. med. J.*, 1951, 2, 1193-1194.
- [361] KOPETZ (K.), VOLKMER (K.), SCHWARTZ (K.). — Der Einfluss von androgenen und oestrogenen Hormonen auf das PBI im Blut des Menschen. *Symposion der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie*. 10^e, Wien, 1963.
- [362] KOUTRAS (D. A.), SFONTOURIS (J.), PAPASAVVAS (K.). — The antithyroid activity of oxyphenbutazone (Tanderil). *Nucl. — Med. (Stuttg.)*, 1964, 4, 206-208.
- [363] KREITMAR (H.), SIECKMAN (W.). — Über 4,4'-dioxy-alpha-beta-Diäthylstilben, eine synthetische Verbindung mit der Wirkung des Follikelhormons. *Klin. Wschr.*, 1939, 18, 156-160.
- [364] KRIEGER (D. T.), MOSES (A.), ZIFFER (H.), GRABILOVE (J. L.), SOFFER (L. J.). — Effect of acetazolamide on thyroid metabolism. *Amer. J. Physiol.*, 1959, 196, 291-294.
- [365] KRISS (J. P.), CARNES (W. H.), GROSS (R. T.). — Hypothyroidism and thyroid hyperplasia in patients treated with cobalt. *J. Amer. med. Ass.*, 1955, 157, 117-121.

- [366] KRISS (J. P.), CARNES (W. H.), GROSS (R. T.). — Cobalt and thyroid function. *J. Amer. med. Ass.*, 1955, **159**, 708.
- [367] KRISS (J. P.), GREENSPAN (F. S.), CARNES (W. H.), LEW (W.). — Alterations in chick thyroid function induced by cobalt. *Endocrinology*, 1956, **59**, 555-564.
- [368] KRÜSKEMPER (H. L.). — Über die Beziehungen zwischen Schilddrüsenfunktion und rheumatischen Gewebsreaktionen. *Z. Rheumaforsch.*, 1955, **14**, 180-186.
- [369] KRÜSKEMPER (H. L.), MARSCH (A.). — Über die antithyreoidale Wirkung von Pyrazolderivaten. *Klin. Wschr.*, 1955, **33**, 285-286.
- [370] KRÜSKEMPER (H. L.), REICHERTZ (P.). — Der Einfluss eines anaboli wirksamen Steroids (1-Methyl-17-beta-hydroxy-5-alpha-androst-1-en-3-on) auf Veränderungen des Elektrokardiogramms bei experimenteller Hyperthyreose. *Z. ges. exp. Med.*, 1963, **137**, 85-93.
- [371] KRÜSKEMPER (H. L.), REILICH (H.). — Der Einfluss von anorganischem Jod und von Röntgenkontrastmitteln auf die antithyreoidale Wirkung von Kalium perchlorate. *Acta endocr. (Kbh.)*, 1959, **32**, 579-588.
- [372] KÜHL (W. J. Jr.), ZIFF (M.). — Alteration of thyroid function by ACTH and cortisone. *J. clin. Endocr.*, 1952, **12**, 554-559.
- [373] KUUSISTO (A. N.). — Observations of the effect of some glycosides of the digitalis group on the thyroid (guinea-pigs). *Ann. Med. exp. Fenn.*, 1952, **30**, 1 (Suppl. 2).
- [374] KUUSISTO (A. N.), ANTILA (V.). — Has the new antidiabetic drug, N1-sulphanilyl-N2-N-butylcarbamide goitrogenic properties? *Acta endocr. (Kbh.)*, 1956, **23**, 433-436.
- [375] KUUSISTO (A. N.), KOSKELO (P.), HALONEN (P. I.). — Über die Wirkung von Digitalis und Methylthiouracil auf die Schilddrüse bei gleichzeitiger Zufuhr. *Ann. Med. exp. Fenn.*, 1953, **31**, 74-81.
- [376] LACROIX (L.), CRAVETTO (C.), MARINI (M. P.). — Comportamento della iodoprotidemia e del consumo calorico in corso di ipnosi farmacologica. *Folia endocr. (Roma)*, 1957, **10**, 543-560.
- [377] LAMBERG (B. A.), BJÖRKSTEN (F.), JAKOBSON (T.), KARLSSON (R.), AXELSON (E.). — Thyroxin binding globulin in thyroid disease determined on acetylated cellulose. *Acta med. scand.*, 1964, **175**, Suppl. 412, 173-180.
- [378] LARSON (R. A.), KEATING (F. R.), PEACOCK (W.), RAWSON (R. W.). — A comparison of the effect of thiouracil and of injected thyrotropic hormone on the collection of radioactive iodine and the anatomic changes induced in the thyroid of the chick. *Endocrinology*, 1945, **36**, 149-159.
- [379] LAWSON (A.), SEARLE (C. E.). — Some effects of administering «antithyroxine» compounds to rats. *J. Endocr.*, 1952, **8**, 32-39.
- [380] LEATHEM (J. H.). — Influence of thiourea on plasma proteins and organ weights in the rat. *Endocrinology*, 1945, **36**, 98-103.
- [381] LEBLOND (C. P.), HOFF (H. E.). — Effect of sulfonamides and thiourea derivatives on heart rate on organ morphology. *Endocrinology*, 1944, **35**, 229-233.
- [382] LEDERER (J.). — *Les relations thyro-ovariennes*. Paris, Masson, 1946, 204 p.

- [383] LEDERER (J.). — Influence de la cortisone sur la fonction thyroïdienne de l'hypophyse du rat éthyroïdé. *Ann. Endocr. (Paris)*, 1952, **13**, 38-61.
- [384] LEE (G. Y.), INGBAR (S. H.). — Comparison of the effects of ouabain and of iodine adaptation on the thyroid iodide transport mechanism. *Endocrinology*, 1965, **77**, 940-943.
- [385] LEE (W. Y.), BRONSKY (D.), WALDSTEIN (S. S.). — Studies of thyroid and sympathetic nervous system interrelationships. II. Effects of guanethidine on manifestations of hyperthyroidism. *J. clin. Endocr.*, 1962, **22**, 879-885.
- [386] LEIBY (G. M.). — Effect of theelol on weights of pituitary, adrenal and thyroid. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1933, **31**, 15-17.
- [387] LEMARCHAND-BERAUD (Th.), VANNOTTI (A.). — Relations entre le transport des hormones thyroïdiennes et des hormones stéroïdes. *Symposium der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie*. 10^e, Wien, 1963.
- [388] LERNER (S. R.), CHAIKOFF (I. L.). — The influence of goitrogenic compounds (sulfonamides and their derivatives, thiourea and its derivatives) on respiration of thyroid tissue. *Endocrinology*, 1945, **37**, 362-368.
- [389] LEVER (J.), VAN OVERBEEKE (A. P.). — On the anti-thyroid effect of amphenone « B » in cockerels. *Acta endocr. (Kbh.)*, 1956, **22**, 279-282.
- [390] LEVY (R. P.), MARSHALL (J. S.). — Short-term drug effects on thyroid function tests. *Arch. Intern. Med.*, 1964, **114**, 413-416.
- [391] LEWITUS (Z.), GUTTMANN (S.), ANBAR (M.). — Effect of thyroid-stimulating hormone (TSH) on the accumulation of perchlorate and fluoroborate ions on the thyroid glands of rats. *Endocrinology*, 1962, **70**, 295-297.
- [392] LIBBY (D. A.), MEITES (J.). — Negative effects of antibiotics on thyroid gland. *Science*, 1954, **120**, 354.
- [393] LIBRACH (I. M.). — Antithyroid action of PAS. *Lancet*, 1952, **2**, 538.
- [394] LIESER (H.). — Über die Nebenwirkungen bei neuroleptischer und thymoleptischer Therapie. *Med. Klin.*, 1965, **60**, 305-309.
- [395] LINCOLN (E. M.), STONE (S.), HOFFMAN (O. R.). — Treatment of miliary tuberculosis with promizole. *Bull. Johns Hopk. Hosp.*, 1948, **82**, 56-75.
- [396] LINDSAY (R. H.), NAKAGAWA (H.), COHEN (P. P.). — Thiouracil pyrimidine relationships in thyroid and other tissues. *Endocrinology*, 1965, **76**, 728-736.
- [397] LINQUETTE (M.), GOUEMAND (M.), MARTIN (H. J.). — Myxœdème provoqué par un antiépileptique de synthèse, le di-méthyl-di-thiohydantoïne. *Écho méd. Nord.*, 1951, **22**, 123-124.
- [398] LINSK (J. A.), PATON (B. C.), PERSKY (M.), ISAACS (M.), KUPPERMAN (H. S.). — The effect of phenylbutazone and a related analogue (G 25 671) upon thyroid function. *J. clin. Endocr.*, 1957, **17**, 416-423.
- [399] LIOTTI (F. S.). — Experimental study of biological antagonism between cobalt and thyroxin. *Riv. Biol.*, 1961, **54**, 235-250.
- [400] LIPSETT (M. B.), WINTZLER (R. J.). — Effects of vitamin A deficiency on thyroid function studied with radioactive iodine. *Endocrinology*, 1947, **41**, 494-500.

- [401] LISSITZKY (S.). -- Biosynthèse des hormones thyroïdiennes. *Exposés ann. Bioch. méd.*, 1964, 25, 1-19.
- [402] LISSITZKY (S.), BISMUTH (J.), ROLLAND (M.). — Séparation des composés iodés du sérum et de la thyroïde par filtration sur gel de Dextrane (SEPHADEX). *Clin. chim. Acta*, 1962, 7, 183-189.
- [403] LITTLE (J. A.), SUNICO (R.). — Cobalt-induced goiter with cardiomegaly and congestive failure. *J. Pediat.*, 1958, 52, 284-288.
- [404] LÜLLMANN (H.). — Die Nebenwirkungen von Phenylbutazon. *Dtsch. med. Wschr.*, 1962, 87, 30-34.
- [405] LYSAGHT (J. N.). — Goiter occurring during cobalt therapy. *J. Okla. med. Ass.*, 1955, 48, 333-335.
- [406] MC CONAHEY (W. M.), MYERS (W. R.), GASTINEAU (C. F.). — Graves' disease in patients with Addison's disease. *Acta endocr. (Kbh.)*, 1960, 35, Suppl. 51, 355.
- [407] MC GAVACK (Th. H.), SEEGER (W.), HAAR (H.), ERK (V.). — Some clinical experiences with the arylsulfonyleureas in the management of diabetes mellitus. *Metabolism*, 1956, 5, 919-932.
- [408] MC GAVACK (Th. H.), SEEGER (W.), HAAR (H.), ERK (V.). — The influence of carbutamide on thyroid function in older men and women with diabetes mellitus. *Diabetes*, 1957, 6, 80-83.
- [409] MC GAVACK (Th. H.), SEEGER (W.), HAAR (H.), ENZINGER (J.), ERK (V.). — Thyroid function in diabetic patients as influenced by the sulfonyleureas. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1957, 71, 268-274.
- [410] MACGREGOR (A. G.), SOMNER (A. R.). — The antithyroid action of para-aminosalicylic acid. *Lancet*, 1954, 2, 931-936.
- [411] MC GRORY (W. W.). — In: GROSS (R. T.), KRISS (J. P.), SPAET (T. H.). — *Pediatrics*, 1955, 15, 284-290.
- [412] MACKENZIE (C. G.). — Differentiation of the antithyroid action of thiouracil, thiourea and PABA from sulfonamides by iodide administration. *Endocrinology*, 1947, 40, 137-153.
- [413] MACKENZIE (C. G.), MACKENZIE (J. B.). — Effect of sulfonamides and thioureas on the thyroid gland and basal metabolism. *Endocrinology*, 1943, 32, 185-209.
- [414] MACKENZIE (J. B.), MACKENZIE (C. G.), MC COLLUM (E. V.). — Effect of sulfaguanidine on thyroid of rat. *Science*, 1941, 94, 518-519.
- [415] MACLAGAN (N. F.), SHEAHAN (M. M.), WILKINSON (J. H.). — Inhibitory effect of thyroxine analogues on oxygen consumption in mice. *Nature (Lond.)*, 1949, 164, 699-700.
- [416] MAMOU (H.). — Myxœdème après traitements par les sulfamidés antidiabétiques. *Sem. Hôp. Paris*, 1957, 16, 1044-1045.
- [417] MANNETTI (C.), BERTOLA (G.), PAVERO (A.). — Influenza del cloruro di cobalto sulla morfologia della tiroide nella cavia. *Arch. E. Maragliano. Pat. Clin.*, 1957, 13, 1531-1539.
- [418] MARBLE (A.), CAMERINI-DAVALOS (R.). — Clinical experience with sulfonyleurea compounds in diabetes. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1957, 71, 239-248.
- [419] MARCHESI (M. J.), BERTORELLO (M. C.), CARDOZO (E.). — Mixedema en el curso de tratamiento antituberculoso. *Rev. Asoc. Méd. Argent.*, 1963, 77, 542-544.

- [420] MARINE (D.), BAUMAN (E. J.), SPENCE (A. W.), CIPRA (A.). — Further studies on etiology of goitre with particular reference to the action of cyanides. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1932, 29, 772-775.
- [421] MAROCCO (F.), BRENA (S.). — Variazioni della captazione tiroidea dello J 131 nella cavia per azione del 4560 RP. *Minerva anest.*, 1953, 19, 332-334.
- [422] MARSH (F.). — Myxœdema from resorcinol ointment. *Lancet*, 1951, 1, 855.
- [423] MARTIN (J.). — Quelques possibilités du bilan fonctionnel thyroïdien. *France méd.*, 1964, 27, 469-485.
- [424] MARTIN (J.), FINAS (J.), GEORGES (F.), ROBERT (J.). — Étude de l'enregistrement cervical et thyroïdien dans les 15 minutes qui suivent l'injection I. V. d'iode radio-actif. *Ann. Radiol.*, 1965, 8, 665-583.
- [425] MAYBERRY (W. E.), ASTWOOD (E. B.). — The effect of propylthiouracil on the intrathyroid metabolism of iodine in rats. *J. biol. Chem.*, 1960, 235, 2977-2980.
- [426] MAYER (S. W.), KELLY (F. H.), MORTON (M. E.). — The direct antithyroid action of reserpine, Chlorpromazine and other drugs. *J. Pharmacol., exp. Ther.*, 1956, 117, 197-201.
- [427] MAYER (S. W.), KELLY (F. H.), MORTON (M. E.). — Antibiotics and thyroid tissue slices. *J. Amer. pharm. Ass. sci. Ed.*, 1956, 45, 189-190.
- [428] MEADE (B. W.). — Effect of certain hydroxybenzoic acids on oxygen consumption of Wistar rats. *Ann. rheum. Dis.*, 1954, 13, 60-62.
- [429] MEANS (J. H.). — Medical progress: diseases of thyroid gland. *New Engl. J. Med.*, 1942, 227, 594-602.
- [430] MEANS (J. H.). — Use of hormones, drugs and radiations in management of thyroid diseases. *Johns Hopk. Hosp. Bull.*, 1951, 89, 106-120.
- [431] MEANS (J. H.), DE GROOT (L. J.), STANBURY (J. B.). — *The thyroid and its diseases*. 3^e éd. New York, Toronto, London, Mc Graw-Hill, 1963, 618 p.
- [432] MEGGES (R.), REPKE (K.). — Extracardiac toxicities of various digitalis derivatives. *Med. exp. (Basel)*, 1964, 10, 267-271.
- [435] MERCIER-PAROT (L.), TUCHMANN-DUPLESSIS (H.). — Action des extraits surrénaliens, des œstrogènes et de la thyroxine sur l'appareil thyro-surrénalien du rat. *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 1951, 145, 836-838.
- [434] MEUNIER (J. M.), CROIZET (M.), BLANQUET (P.), MEYNIEL (G.). — Action de facteurs hormonaux sur la fonction thyroïdienne de rats porteurs d'autogreffes de glande pituitaire. *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 1963, 157, 1553-1558.
- [435] MEYNIEL (G.). — L'utilisation des résines échangeuses d'ions pour l'étude de la cinétique de formation des tyrosines et des thyronines iodées dans la glande thyroïde. Bordeaux, Drouillard, 1958, 147 p.
- [436] MEYNIEL (G.), BLANQUET (P.), MOUNIER (J.), HIRTZ (G.), STOLL (R.), MARAUD (R.). — L'action de la réserpine sur les synthèses des acides aminés thyroïdiens iodés, chez l'animal. *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 1957, 151, 1877-1879.
- [437] MICHAEL (R. P.). — Œstrogens in the central nervous system. *Brit. med. Bull.*, 1965, 21, 87-90.

- [438] MICHEL (R.). — Action de la thyroxine et des donateurs d'ions I^+ sur la structure et les fonctions des mitochondries hépatiques de rat. *Exposés ann. Bioch. méd.*, 1964, 25, 59-73.
- [439] MIGEON (C. J.), GARDNER (L. I.), CRIGLER (J. F.), WILKINS (L.). — Effect of cortisone treatment for 28 days on radioiodine metabolism in normal rats and adrenalectomized rats maintained with desoxycorticosterone. *Endocrinology*, 1952, 51, 117-126.
- [440] MILCU (St. M.), NEGOCESCU (I.), PETRESCO (C.), LUPULESCU (A.), COCU (Fl.). — Contribution à l'étude de l'action de la chlorpromazine sur la glande thyroïde. *Ann. Endocr. (Paris)*, 1957, 18, 902-915.
- [441] MILLER (G.), TARANGER (J. M.), PAULIN (R.). — Étude cinétique de la thyroxinogénèse par les résines échangeuses d'ions. (Méthode de Blanquet et Meyniel). *Ann. Endocr. (Paris)*, 1962, 23, 683-692.
- [442] MILLER (W. L. Jr.), DULIN (W. E.). — Orinase, a new oral hypoglycemic compound. *Science*, 1956, 123, 584-585.
- [443] MILLER (W. N.), JACOBSON (L. E.). — Alterations of thyroid function in severe heart disease, as measured by I^{131} techniques. *J. clin. Endocr.* 1959, 19, 949-952.
- [444] MILNE (K.), GREER (M. A.). — Comparison of the effects of propylthiouracil and sulfadiazine on thyroidal biosynthesis and the manner in which they are influenced by supplemental iodide. *Endocrinology*, 1962, 71, 580-587.
- [445] MILNE (K.), GREER (M. A.). — Clarification of the diverse actions of iodide on the antithyroid effect of sulfonamides and thionamides. *Proc. Soc. exp. Biol.*, 1962, 109, 174-176.
- [446] MITCHELL (M. L.), WHITEHEAD (W. O.), O'ROURKE (M. E.), HARDEN (A. B.). — The metabolism of thiourea- S^{35} by the thyroid gland of the guinea pigs. *Endocrinology*, 1962, 70, 540-545.
- [447] MONCKE (C.). — Kombinierte Methylthiourazil-Behandlung und Röntgenbestrahlung bei Hyperthyreose. *Medizinische*, 1955, n° 36, 1315-1316.
- [448] MONEY (W. L.), KIRSCHNER (L.), KRAINTZ (L.), MERRILL (P.), RAWSON (R. W.). — Effects of adrenal and gonadal products on the weight and radioiodine uptake of the thyroid gland in the rat. *J. clin. Endocr.*, 1950, 10, 1282-1295.
- [449] MONEY (W. L.), KRAINTZ (L.), FAGER (J.), KIRSCHNER (L.), RAWSON (R. W.). — The effects of various steroids on the collection of radioactive iodine by the thyroid gland of the rat. *Endocrinology*, 1951, 48, 682-690.
- [450] MONTENARO (P.). — Über einen Während Tolbutamid-Behandlung aufgetretenen Fall von Myxödem. *Medizinische*, 1957, n° 44, 1622-1623.
- [451] MOON (R. C.), TURNER (C. W.). — Effect of reserpine on thyroid activity in rats. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1959, 100, 679-681.
- [452] MOON (R. C.), TURNER (C. W.). — A mode of action for thyroid inhibition by reserpine. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1959, 102, 134-136.
- [453] MORGANS (M. E.), TROTTER (W. R.). — Two cases of myxoedema attributed to iodide administration. *Lancet*, 1953, 2, 1335-1337.
- [454] MORGANS (M. E.), TROTTER (W. R.). — The anti-thyroid effect of phenylbutazone. *Lancet*, 1955, 2, 164-165.

- [455] MORNEX (R.), PEYRIN (J. O.), POMMATAU (E.), BERGER (M.), RIFAT (G.). — Le myxoedème avec goitre par surcharge iodée, un nouveau type d'altération du processus de thyroxinogénèse. *Ann. Endocr. (Paris)*, 1960, 21, 704-716.
- [456] MORREALE DE ESCOBAR (G.), ESCOBAR DEL REY (F.). — The effect of 2,4-dinitrophenol on the « uptake » of labelled thyroid hormones by red blood cells and rat diaphragms. *J. Physiol. (Lond.)*, 1961, 159, 15-25.
- [457] MORRELL (J. A.), HART (G. W.). — Studies on Stilbestrol. III. Some effects of continuous injections of Stilbestrol in normal and castrate adult rats. *Endocrinology*, 1941, 29, 995-1002.
- [458] MORTIMORE (G. E.), di RAIMONDO (V. C.), FORSHAM (P. H.). — Metabolic effects of Orinase in diabetes including two cases complicated by other endocrinopathies. *Metabolism*, 1956, 5, 840-846.
- [459] MOSZKOWSKA (A.), LE ROY (P.). — Modifications histologiques de la thyroïde de rats ovariectomisés et surrénalectomisés soumis à des injections de cortisone. *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 1953, 147, 9-13.
- [460] MOUGEY (E. H.), MASON (J. W.). — Separation of some iodoamino acid and iodide by gel filtration. *Analyt. Biochem.*, 1963, 6, 223-233.
- [461] MÜLLER (J. H.), AEPPLI (H.). — Über die Verwendung von Radiojod ($J.^{131}$) als Indikator der Schilddrüsenfunktion nach Einwirkung von Gonadotrophin, männlichem und weiblichem Sexualhormon. *Experimentia*, 1949, 5, 297-299.
- [462] MULVEY (P. F. Jr.), SLINGERLAND (D. W.). — The in vitro stimulation of thyroïdal activity by propylthio-uracile. *Endocrinology*, 1962, 70, 7-12.
- [463] MULVEY (P. F. Jr.), KELLEHER (J. J.), SLINGERLAND (D. W.). — Effect of propylthiouracil and thyroid-stimulating hormone on glucose oxidation in rat thyroid tissue. *Endocrinology*, 1962, 70, 481-485.
- [464] MYANT (N. B.), POCHIN (E. E.). — Metabolism of radiothyroxine in man. *Clin. Sci.*, 1950, 9, 421-440.
- [465] MYHILL (J.), HALES (I. B.). — Salicylate action and thyroïdal autonomy in hyperthyroidism. *Lancet*, 1963, 1, 802-805.
- [466] NAKAJIMA (H.), KURAMACHI (H.), HORIGUCHI (T.), KUBO (S.). — A new and simple method for the determination of thyroxine in serum. *J. clin. Endocr.*, 1966, 26, 99-103.
- [467] NEWMANN (S.), FISH (V. J.). — The influence of tranquilizing drugs on results of thyroid function studies. *J. clin. Endocr.*, 1958, 18, 1296-1301.
- [468] NICCOLINI (P. M.). — Sul sinergismo tra farmaci ed ormoni. Nota I^a: Digitalici e tiroide. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1926, 31, 71-86.
- [469] NORTON (W. S.). — Hypersensitivity to iodine and certain thiourea compounds occurring in hyperthyroidism. *N. Y. med. J.*, 1951, 51, 1192-1194.
- [470] NOTTER (G.). — Influence of ACTH on the accumulation of radioiodine in the human thyroid. A new extraadrenocortical effect of ACTH. *J. clin. Endocr.*, 1962, 22, 817-823.
- [471] NOUROK (D. S.), GLASSOCK (R. J.), SOLOMON (D. H.), MAXWELL (M. H.). — Hypothyroidism following prolonged sodium nitroprusside therapy. *Amer. J. med. Sci.*, 1964, 248, 129-138.

- [472] NOVIKOVA (E. P.). — Effect of different amounts of dietary cobalt on iodine content of rat thyroid gland. *Fed. Proc.*, 1964, **23**, 459-460.
- [473] NUNEZ (J.), JACQUEMIN (Cl.). — Désiodation *in vitro* des hormones thyroïdiennes. *Exposés ann. Bioch. méd.*, 1964, **25**, 75-98.
- [474] NUTTALL (F. Q.), DOE (R. P.). — The Achilles reflex in thyroid disorders. *Ann. intern. Med.*, 1964, **61**, 269-288.
- [475] OEHME (C.). — Zur antithyreoiden Wirkung der Nebennierenrinde. *Klin. Wschr.*, 1936, **15**, 512-514.
- [476] OLICHNEY (M. J.), CRISPELL (K. R.), HARRAH (J. D.). — Observations of the effect of organic dyes and diphenylhydantoin on the *in vitro* binding of radioactive ¹³¹I-labelled L-Thyroxine, L-Triiodothyronine and tetraiodothyroacetic acid by human erythrocytes and serum proteins. *Acta endocr. (Kbh.)*, 1965, **48**, 473-480.
- [477] OLMER (J.), ERLANDE (G.), ABIGNOLI (E.). — Hyperfolliculinie et hyperthyroïse; étude physiopathologique, clinique et thérapeutique. *Presse méd.*, 1950, **58**, 1342-1346.
- [478] OLMER (J.), ERLANDE (G.), ABIGNOLI (E.), GARRIGUES (J. C.). — Le traitement de certaines hyperthyroïses par l'hormone mâle. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, 1950, **66**, 1317-1318.
- [479] OLTMAN (J. E.), FRIEDMAN (S.). — Protein-bound iodine in patients receiving Perphenazine. *J. Amer. med. Ass.*, 1963, **185**, 726-727.
- [480] OLTMAN (J. E.), FRIEDMAN (S.). — Further report of protein-bound iodine in patients receiving Perphenazine. *Amer. J. Psychiat.*, 1964, **121**, 176-178.
- [481] O'NEAL (L. W.), HEINBECKER (P.). — Failure of cortisone to influence thyroid function. *Endocrinology*, 1953, **53**, 239-241.
- [482] OPPENHEIMER (J. H.), TAVERNETTI (R. R.). — Studies on the thyroxine-diphenylhydantoin interaction: effect of 5-5¹-diphenylhydantoin on the displacement of L-Thyroxine from thyroxine-binding globulin (TBG). *Endocrinology*, 1962, **71**, 496-504.
- [483] OPPENHEIMER (J. H.), TAVERNETTI (R. T.). — Displacement of thyroxine from human thyroxine-binding globulin by analogues of hydantoin. Steric aspects of the thyroxine-binding site. *J. clin. Invest.*, 1962, **41**, 2213-2220.
- [484] OPPENHEIMER (J. H.), FISHER (L. V.), NELSON (K. M.), JAILER (J. W.). — Depression of the serum proteinbound iodine level by diphenylhydantoin. *J. clin. Endocr.*, 1961, **21**, 252-262.
- [485] OSORIO (C.). — Effect of salicylate and dinitrophenol on the binding of thyroid hormones by human and rat serum proteins at pH 7.4. *J. Physiol. (Lond.)*, 1962, **163**, 151-159.
- [486] OSORIO (C.), MYANT (N. B.). — Effect of salicylate on the biliary excretion of thyroxine in rats. *Endocrinology*, 1963, **72**, 253-258.
- [487] OSORIO (C.), MYANT (N. B.). — Relation between the biliary excretion of thyroxine and its binding by the serum proteins in monkeys. *Endocrinology*, 1965, **76**, 938-948.
- [488] OWEN (J. A. Jr.). — A clinical comparison of tolbutamide, chlorpropamide and metahexamide in the treatment of diabetes. *Metabolism*, 1959, **8**, 667-671.
- [489] OYAMA (T.). — Effect of di-ethyl ether anesthesia on thyroid function of rats. *Endocrinology*, 1959, **65**, 56-63.

- [490] OYAMA (T.), POTSAID (M. S.), SLINGERLAND (D. W.). — Effect of di-ethyl ether anesthesia on thyroid function of rats: pituitary, adrenal and thyroid relationship. *Endocrinology*, 1959, 65, 459-464.
- [491] PALEY (K. R.), SOBEL (E. S.), YALOW (R. S.). — Effect of oral and intravenous cobaltous chloride on thyroid function. *J. clin. Endocr.*, 1958, 18, 850-859.
- [492] PALKOVITS (M.), HORN (Z.). — Histologische Veränderungen in endokrinen Organen unter dem Einfluss von peroralen Antidiabetika. *Endokrinologie*, 1961, 41, 279-291.
- [493] PALLOT (G.), EBERHARDT (H.). — Distribution quantitative du salicylate marqué (C^{14}) dans l'organisme du rat. *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 1956, 150, 1220-1224.
- [494] PARIS (J.), FORD (E.), LORENZ (N.), KEATING (R. F.), ALBERT (A.). — Effect of hormones on renal clearance of radioiodine in rat. *Amer. J. Physiol.*, 1955, 183, 163-166.
- [495] PASCHKIS (K. E.), CANTAROW (A.), PEACOCK (W. C.). — The influence of estrogens on thyroid function as measured by uptake of radioactive iodine. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1948, 68, 485-486.
- [496] PASCHKIS (K. E.), CANTAROW (A.), RAKOFF (A. E.), ROTHENBERG (M. S.). — Mitosis stimulation in the thyroid gland induced by thiouracil. *Endocrinology*, 1945, 37, 133-135.
- [497] PASCHKIS (K. E.), EPSTEIN (D.), CANTAROW (A.), FRIEDLER (G.). — Influence of adrenal hormones on thyroid function in the hypophysectomized rat. *J. clin. Endocr.*, 1952, 12, 939.
- [498] PASTAN (I.). — Certain functions of isolated thyroid cells. *Endocrinology*, 1961, 68, 924-931.
- [499] PEQUINOT (H.), EVEN (P.). — Accidents des sulfamides. *Prod. pharm.*, 1964, 19, 229-249.
- [500] PERERA (G. A.), RAGAN (C.), WERNER (S. C.). — Clinical and metabolic study of 17-hydroxycorticosterone (Kendall compound F); comparison with cortisone. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1951, 77, 326-330.
- [501] PERRAULT (M.), KLOTZ (B.). — Sur quelques médications d'appoint dans le traitement des hyperthyroïdes et de la maladie de Basedow. *Thérapie*, 1952, 7, 483-487.
- [502] PERRY (W. F.). — The action of cortisone and ACTH on thyroid function. *Endocrinology*, 1951, 49, 284-288.
- [503] PETERSON (R. E.), BLACK (R. L.), BUNIM (J. J.). — Salicylates and adrenocortical function in man. *Arthr. and Rheum.*, 1958, 1, 29-37.
- [504] PEYRIN (J. O.), BERGER (M.). — Sur le microdosage par voie chimique de l'iode organique non hormonal du sérum sanguin humain. *Rev. franç. Étud. clin. biol.*, 1965, 10, 330-332.
- [505] PILEGGI (V. J.), SEGAL (H. A.), LANCHANTIN (G. F.). — The effect of sulfobromophthalein on serum PBI, BEI and thyroxine-iodine. *Clin. chim. Acta*, 1963, 8, 547-551.
- [506] PIMENTEL-MALAUSSENA (E.), ROCHE (M.), LAYRISSE (M.). — Treatment of eight cases of hyperthyroidism with cobaltous chloride. *J. Amer. med. Ass.*, 1958, 167, 1719-1722.
- [507] PINCUS (G.), WERTHESEN (N.). — The continued injection of oestrin into young rats. *Amer. J. Physiol.*, 1933, 103, 631-636.

- [508] PITNEY (W. R.), FRASER (T. R.). — The mode of action of anti-thyroid drugs: results with two in vitro tests. *J. Endocr.*, 1953, **9**, 224-231.
- [509] PLUMMER (R. S.). — Results of administering iodine to patients having exophthalmic goiter. *J. Amer. med. Ass.*, 1923, **80**, 1955.
- [510] POKORNY (C.), WILKINSON (P. N.), MC CUSKER (E. N.), HELLWIG (C. A.). — An effect of Rauwolfia alkaloids on the thyroid. *Growth*, 1957, **21** 89-93.
- [511] RAMALINGASWAMI (V.), SUBRAMANIAN (T. A. V.), DEO (M. G.). — The aetiology of Himalayan endemic goitre. *Lancet*, 1961, **1**, 791-794.
- [512] RANNEY (R. E.), SAUNDERS (F. J.). — Hypocholesterolemic effect of an androsterone analogue. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1964, **116**, 596-599.
- [513] RAWSON (R. W.), HERTZ (S.), MEANS (J. H.). — Thiocyanate goiter in man. *Ann. intern. Med.*, 1943, **19**, 829-842.
- [514] RAWSON (R. W.), STERNE (G. D.), AUB (J. C.). — Physiological reactions of thyroid-stimulating hormone of pituitary; its inactivation by exposure to thyroid tissue in vitro. *Endocrinology*, 1942, **30**, 240-245.
- [515] RAWSON (R. W.), TANNHEIMER (J. F.), PEACOCK (W.). — Uptake of radioactive iodine by thyroids of rats made goitrogenous by potassium thiocyanate and by thiouracil. *Endocrinology*, 1944, **34**, 245-253.
- [516] REICHLIN (S.), KOUSSA (M. G.), WITT (F. W.). — Effect of prolonged sleep therapy and of chlorpromazine on plasma protein-bound iodine concentration and plasma thyroxine turn-over. *J. clin. Endocr.*, 1959, **19**, 692-699.
- [517] REIMOLD (E.). — Über Nebenwirkungen der Kobalttherapie. *Arch. Kinderheilk.*, 1958, **156**, 265-273.
- [518] REINBERG (A.), SIDI (E.). — Étude clinique de la fonction thyroïdienne après corticothérapie de longue durée. *Ann. Endocr. (Paris)*, 1959, **20**, 541-549.
- [519] REINECKE (E. P.), MIXNER (J. P.), TURNER (C. W.). — Effect of graded doses of thyroxine on metabolism and thyroid weight of rats treated with thiouracil. *Endocrinology*, 1945, **36**, 64-67.
- [520] RENOLD (A. E.), WINEGRAD (A. I.), FROESCH (E. R.), THORN (G. W.). — Studies on the site of action of the Arylsulfonylureas in man. *Metabolism*, 1956, **5**, 757-767.
- [521] REYES (J. A. G.), PEÑA (J. C.), BARROSO (E.), ANTON (F. B. S.), GONZALEZ (C.). — Clinical experience in the use of chlorpropamide in the treatment of diabetes mellitus. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1959, **74**, 1012-1020.
- [522] RICHARDS (C. E.), BROOKHURST (R. J.), COLEMAN (T. H.). — Thiocyanate goiter with myxedema. *J. clin. Endocr.*, 1949, **9**, 446-450.
- [523] RICHARDS (J. B.), INGBAR (S. H.). — The effects of propylthiouracil and perchlorate on the biogenesis of thyroid hormone. *Endocrinology*, 1959, **65**, 198-207.
- [524] RISKA (N.). — Dysthyreos och aminosälyl. *Nord. med.*, 1952, **48**, 1300-1302.
- [525] RIVIÈRE (R.), COMAR (D.), BLANQUET (P.), KELLERSHOHN (C.). — Precocious organic iodine secretion in the blood by the thyroid gland. *Nature (Lond.)*, 1963, **200**, 682-683.

- [526] ROBBINS (J.), RALL (J. E.). — The interaction of thyroid hormones and protein in biological fluids. *Recent Progr. Hormone Res.*, 1957, **13**, 161-202.
- [527] ROBBINS (J.), RALL (J. E.). — Proteins associated with thyroid hormones. *Physiol. Rev.*, 1960, **40**, 445-489.
- [528] ROBEY (J. S.), VEAZEY (P. M.), CRAWFORD (D. D.). — Cobalt-induced myxedema. Report of a case. *New Engl. J. Med.*, 1956, **255**, 955-957.
- [529] ROCHE (J.), MICHEL (R.), MICHEL (O.), DELTOUR (G. H.), LISSITSKY (S.). — Sur la thyroglobuline des chiens traités par la thyroestimuline ou par des antithyroïdiens dérivés du thiouracile. *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 1950, **144**, 917-919.
- [530] ROCHE (M.), LAYRISSÉ (M.). — Effect of cobalt on thyroidal uptake of I^{131} . *J. clin. Endocr.*, 1956, **16**, 831-833.
- [531] ROCHE (M.), DE VENANZI (F.), VERA (J.), COLL (E.), SPINETTI-BERTI (M.), MENDEZ-MARTINEZ (J.), GERARDI (A.), FORERO (J.). — Endemic goiter in Venezuela studied with I^{131} . *J. clin. Endocr.*, 1957, **17**, 99-110.
- [532] RÖSSLE (R.). — Ueber gleichzeitige Addison'sche und Basedow'sche Erkrankung. *Verh. dtsch. Ges. Path.*, 1914, **17**, 220-224.
- [533] ROHN (R. J.), BOND (W. H.), KLOTZ (L. J.). — Effect of cobalt(iron) therapy in iron deficiency anemia in infants. *J. Indian. med. Ass.*, 1953, **46**, 1253-1260.
- [534] ROSENBERG (I. D.), AHN (C. S.), MITCHELL (M. L.). — Effects of anabolic steroids upon circulating thyroid hormones. *J. clin. Endocr.*, 1962, **22**, 612-616.
- [535] ROSENBERG (I. N.). — The antithyroid activity of some compounds that inhibit peroxidase. *Science*, 1952, **116**, 503-505.
- [536] ROSENBERG (I. N.), ATHANS (J. C.), DAWES (M. J. R.). — Effect of methimazole upon thyroid clearance of circulating iodide. *Endocrinology*, 1964, **75**, 89-96.
- [537] ROSENTHAL (D.), FRIDMAN (J.), LOBO (L. C. G.). — Técnica de estudo dos ácidos aminados iodados em fluidos biológicos. *Arch. bras. Endocr.*, 1964, **13**, 247-265.
- [538] ROTTKE (B.). — Ein Beitrag zur Frage der Nebenwirkungen der Kobalttherapie. *Zbl. allg. Path. path. Anat.*, 1961, **103**, 7-12.
- [539] ROWLANDS (E. N.), EDWARDS (D. A. W.), HONOUR (A. J.). — Study of effect of perchlorate and thiocyanate on salivary iodide. *Clin. Sci.*, 1953, **12**, 399-406.
- [540] ROYER (P.). — Accidents de la calcithérapie. *Rev. Prat. (Paris)*, 1961, **11**, 2205-2208.
- [541] ROYER (P.), VERMEIL (G.). — Problèmes particuliers soulevés par la corticothérapie chez l'enfant. *Rev. Prat. (Paris)*, 1960, **10**, 3221-3224.
- [542] ROYER (R.), DUC (M.), DUC (M. L.), LECLÈRE (J.), DORMAGEN (P.), VIDAILHET (C.). — Influence des neuroleptiques sur la contraction musculaire. *Soc. med. Nancy*, séance du 23 mai 1966.
- [543] RUPP (J. J.), PASCHKIS (K. E.). — Co-existence of Addison's disease and thyrotoxicosis. *J. clin. Endocr.*, 1957, **17**, 143-147.
- [544] SADHU (D. P.), TRUSLOTT (B. L.). — Hypervitaminosis A and the distribution of body iodine. *Endocrinology*, 1948, **43**, 120-122.

- [545] SALASSA (R. M.). — Effects of cortisone and ACTH in certain endocrine conditions. *Proc. Mayo Clin.*, 1950, 25, 497-498.
- [546] SALTER (W. T.), ROSENBLUM (I.). — Serum «hormonal» iodine in relation to thyroid function and treatment with adrenocorticotrophic hormone (ACTH). *J. Endocr.*, 1951, 7, 180-189.
- [547] SALVATORE (G.). — Pénétration intra-cellulaire des hormones thyroïdiennes. *Exposés ann. Bioch. méd.*, 1964, 25, 99-128.
- [548] SAMEL (M.). — Blocking effect of morphine on the secretion of thyroid-stimulating hormone in rats. *Nature (Lond.)*, 1958, 181, 845-846.
- [549] SAMUEL (K. C.). — Experimental production of goiter in rats with resorcinol and its derivatives. *Lab. Invest.*, 1955, 4, 90-105.
- [550] SANDIFORD (I.), KNOWLTON (K.), KENYON (A. T.). — Basal heat production in hypogonadism in men and its increase by protracted treatment with testosterone propionate. *J. clin. Endocr.*, 1941, 1, 931-939.
- [551] SATALINE (L. R.). — Adrenal corticoids and thyrotoxicosis. *New Engl. J. Med.*, 1964, 270, 691.
- [552] SATO (T.), MAHESH (V. B.), GREENBLATT (R. B.). — Effect of chlomiphène citrate (MRL 41) on thyroid function of female rats. *Endocrinology*, 1965, 77, 491-495.
- [553] SAVOIE (J. C.), DE GENNES (J. L.), MICHAUD (J. P.), DECOURT (J.). — Étude de deux cas de troubles acquis de l'hormonogénèse thyroïdienne à la suite d'injections d'huiles iodées. *Ann. Endocr. (Paris)*, 1962, 23, 293-311.
- [554] SCHACHNER (H.), FRANKLIN (A. L.), CHAIKOFF (I. L.). — The effect of cytochrome oxidase inhibitors on the formation in vitro of thyroxine and diiodotyrosine by thyroid tissue with radioactive iodine as indicator. *J. biol. Chem.*, 1943, 151, 191-199.
- [555] SCHÄFER (E. L.). — Tuberkulose und innere Sekretion. *Ergebn. ges. Tuberk. — u. Lung.-Forsch.*, 1954, 12, 209-327.
- [556] SCHARNER (H.), FRANKLIN (A. L.), CHAIKOFF (I. L.). — On the in vitro accumulation of inorganic iodide by surviving thyroid tissue with radioactive iodine as indicator. *Endocrinology*, 1944, 34, 159-167.
- [557] SCHAUMKELL (K. W.). — Über die Morphokinese und das Struktur-bild der Rattenschilddrüse nach Gaben von N-(3'-Dimethylamino)-propyl-3-Chlorphenothiazin (Megaphen Bayer) unter verschiedenen experimentellen Bedingungen. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak.*, 1955, 225, 381-401.
- [558] SCHILLING (W.), LAQUEUR (G. L.). — Thyroid-ovarian relations. II. The effect of castration and replacement therapy on thyroid, pituitary, adrenal and body weight in thyrohyperplastic albino rats. *Endocrinology*, 1941, 29, 103-107.
- [559] SCHWARTZ (F.). — The influence of prominal on the I^{131} uptake of the thyroid gland of the rat. *Acta endocr. (Kbh)*, 1955, 18, 33-40.
- [560] SCHWARTZ (F.), DER KINDEREN (P. J.), VAN HAAFTEN (J. L.), KOOPMAN (L. E.). — Further investigations on the effect of prominal (Mephobarbital) on thyroid function of the rat. *Acta endocr. (Kbh.)*, 1955, 19, 411-420.
- [561] SCHWARTZ (J.), GEIGER (R.), KEMPF (Y.). — Le métabolisme de base dans le sommeil. *Sem. Hôp., Paris*, 1957, 33, 586-589.

- [562] SCHWARTZ (K.). — Zur Frage der Nebennierenrinden-Funktion bei Erkrankungen der Schilddrüse. I. Hyperthyreosen und thyreotoxische Krisen. *Klin. Wschr.*, 1959, 37, 654-657.
- [563] SCOTT (K. G.), REILLY (W. A.). — Cobaltous chloride and iodine metabolism of normal and tumor-bearing rats. *J. Amer. med. Ass.*, 1955, 158, 1355-1356.
- [564] SCOTT (K. G.), FRERICH (J. B.), REILLY (W. A.). — Effect of butazolidin upon the fate of I^{131} in the rat. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1953, 82, 150-152.
- [565] SEEGER (W.), MC GAVACK (T. H.), HAAR (H. O.), ERK (V. O.), SPELLEN (V.). — The influence of the sulfonylureas on the thyroid function in older diabetic men and women. *J. Amer. Geriat. Soc.*, 1957, 5, 739-746.
- [566] SELENKOW (H. A.), RIVERA (A.), THORN (G. W.). — The effect of amphenone on thyroid function in man. *J. clin. Endocr.*, 1957, 17, 1131-1140.
- [567] SHAPIRO (B.), RABINOWITZ (J. L.). — A chromatographic method utilizing Sephadex for the separation of free iodide, protein-bound and unbound triiodothyronine in sera. A) A clinical correlation with the Hamolsky T_3 -RBC uptake method (108 cases). *J. nucl. Med.*, 1962, 3, 417-421.
- [568] SHAPIRO (S.). — Further observations on feeding interrenal gland in cases of Graves' disease. *Endocrinology*, 1924, 8, 666-676.
- [569] SHAPIRO (S.), MARINE (D.). — Clinical report of a case of Graves' disease with rapid improvement following oral administration of fresh ox suprarenal gland. *Endocrinology*, 1921, 5, 699-707.
- [570] SHELLABARGER (C. J.). — The effect of n-methyl-phenyl-ethyl-barbituric acid on thyroid function in the rat. *Endocrinology*, 1956, 58, 347-351.
- [571] SHERER (M. G.), SIEFRING (B. N.). — Effect of prednisone and prednisolone on thyroid function, with special reference to thyroxine-binding protein in nephrosis. *J. clin. Endocr.*, 1956, 16, 643-652.
- [572] SHERRY (S.), ZEFFREN (H. L.), BRAVERMAN (A. E.), DREY (N. W.). — The use of Tolbutamide in the management of adult diabetes. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1957, 71, 249-255.
- [573] SHERWOOD (T. C.). — Relation of estrogenic substances to thyroid function and respiratory metabolism. *Amer. J. Physiol.*, 1938, 124, 114-116.
- [574] SHERWOOD (T. C.). — The effect of stilbestrol on the basal metabolism on experimental hyperthyroid rats. *Endocrinology*, 1940, 26, 693-695.
- [575] SHERWOOD (T. C.). — Effect of estrogenic substance on experimentally hyperthyroid male rats. *Endocrinology*, 1941, 29, 215-217.
- [576] SHTENBERG (A. I.), KUSEVITSKII (I. A.), ABOLYN (E. E.). — Effect on thyroid gland of cobalt in low-protein diets with varying iodine contents. *Fed. Proc.*, 1964, 23, 763-766.
- [577] SIMKINS (S.). — Use of massive doses of Vitamin A in the treatment of hyperthyroidism. *J. clin. Endocr.*, 1947, 7, 574-585.
- [578] SIMPSON (B. W.). — Iodine metabolism in relation to dietary calcium. *Biochem. J.*, 1947, 41, XLV-XLVI.
- [579] SIREK (A.), SIREK (O. V.), LOGOTHETOPOULOS (J.), BEST (C. H.). — Histologic studies in Tolbutamide treated dogs. *Metabolism.*, 1959, 8, 577-584.

- [580] SKIDMORE (I. F.), WHITEHOUSE (M. W.). — Biochemical properties of anti-inflammatory drugs. IV. Uncoupling of oxydative phosphorylation by resorcinols, tropolones and diones. *Biochem. Pharmacol.*, 1965, **14**, 547-555.
- [581] SKILLMAN (T. G.), KRUGER (F. A.), HAMWI (G. I.). — Metabolic and endocrine studies with Phenethyldiguanide (D. B. I.). *Diabetes*, 1959, **8**, 274-278.
- [582] SKINNER (N. S.), HAYES (R. L.), HILL (S. R.). — Studies on the use of Chlorpropamide in patients with diabetes mellitus. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1959, **74**, 830-844.
- [583] SLEBODZINSKI (A.). — Changes in utilization of thyroid hormone and thyroxine distribution space in sheep treated with stilboestrol. *J. Endocr.*, 1962, **25**, 283-291.
- [584] SLINGERLAND (D. W.), GRAHAM (D. E.), JOSEPHS (R. K.), MULVEY (P. F. Jr.), TRAKAS (A. P.), YAMAZAKI (E.). — The effect of propylthiouracil on the conversion of monoiodotyrosine to diiodotyrosine. *Endocrinology*, 1959, **65**, 178-188.
- [585] SMITH (P. K.). — Certain aspects of the pharmacology of salicylates. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1949, **97**, 353-382.
- [586] SMITHCORS (J. F.). — Effects of thiouracil on the mammary glands. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1945, **59**, 197-200.
- [587] SOFFER (L. J.), GRABLOVE (J. L.), DORRANCE (W. R.). — Effect of adrenocorticotropin on thyroïdal collection of I^{131} in the adrenalectomized and intact rat. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1951, **76**, 763-765.
- [588] SOFFER (L. J.), GRABLOVE (J. L.), JAILER (J. W.). — Role of the adrenal in the uptake of I^{131} by the thyroid following parenteral administration of epinephrine. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1949, **71**, 117-119.
- [589] SOLIS-COHEN (S.). — The treatment of exophthalmic goiter and other vasomotor ataxias with preparations of the thymus gland and of the adrenals. *J. Amer. med. Ass.*, 1897, **29**, 65-67.
- [590] SOULAIRAC (A.), DESCLAUX (P.), CHANEAC (H.), TEYSSEYRE (J.). — Action endocrinienne de la 4-hydroxypropionophénone chez le rat mâle adulte. *Ann. Endocr. (Paris)*, 1951, **12**, 93-98.
- [591] STANBURY (J. B.). — The constitutional factor in thyroid disease. *Proc. roy. Soc. Med.*, 1960, **53**, 904-908.
- [592] STANBURY (J. B.), WYNGAARDEN (J. B.). — Effect of perchlorate on human thyroid gland. *Metabolism*, 1952, **1**, 533-539.
- [593] STANLEY (M. M.). — The direct estimation of the rate of thyroid hormone formation in man. The effect of iodide ion on thyroid iodine utilization. *J. clin. Endocr.*, 1949, **9**, 941-954.
- [594] STANLEY (M. M.), ASTWOOD (E. B.). — Determination of the relative activities of antithyroid compounds in man using radioactive iodine. *Endocrinology*, 1947, **41**, 66-84.
- [595] STANLEY (M. M.), ASTWOOD (E. B.). — The accumulation of radioactive iodide by the thyroid gland in normal and thyrotoxic subjects and the effect of thiocyanate on its discharge. *Endocrinology*, 1948, **42**, 107-123.
- [596] STEINETZ (B. G.), LEATHEM (J. H.). — Effects of Methylandrostenediol on weight and cholesterol content of adrenals of cortisone or thiouracil-treated rats. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1961, **108**, 113-115.

- [597] STERLING (K.), HEGEDUS (A.). — Measurement of free thyroxine concentration in human serum. *J. clin. Invest.*, 1962, **41**, 1031-1040.
- [598] STERLING (K.), TABACHNIK (M.). — Resin uptake for I^{131} -triiodothyronine as a test of thyroid function. *J. clin. Endocr.*, 1961, **21**, 456-464.
- [599] STERLING (K.), ROSEN (P.), TABACHNIK (M.). — Equilibrium dialysis studies of the binding of thyroxine by human serum albumin. *J. clin. Invest.*, 1962, **41**, 1021-1030.
- [600] STERN (P.), MILIN (R.), SCEPOVIC (A.). — Über die Wirkung von Serpasil auf die Schreckthyreose der Wildkaninchen. *Schweiz. med. Wschr.*, 1956, **86**, 415-417.
- [601] STÖTTER (G.), SEIDLER (I.), DORFMÜLLER (T.), FURTHMÜLLER (M.), ENDRES (W.). — Report on experiences in one and a half years of oral treatment of diabetes with Tolbutamide. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1957, **71**, 280-290.
- [602] STRICKLAND (E. H.), GOUCHER (C. R.). — Effects of Cobalt on mitochondrial respiration. *Nature (Lond.)*, 1963, **198**, 790-791.
- [603] STUMPF (W.). — Die Wirkung psychotroper Substanzen auf die Schilddrüsenfunktion. *Arzneimittel-Forsch.*, 1963, **13**, 682-688.
- [604] SUGAR (S. J. N.). — Use of sulfonyleureas in diabetes mellitus. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1957, **71**, 256-263.
- [605] SUGAR (S. J. N.), THOMAS (L. J.), TATLIER (S.). — Use of chlorpropamide in diabetes mellitus in usual diabetic patients and in primary and secondary Tolbutamide failures. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1959, **74**, 625-631.
- [606] SURKS (M. I.), OPPENHEIMER (J. H.). — Effect of Penicillin on thyroxine-binding by plasma proteins. *Endocrinology*, 1963, **72**, 567-573.
- [607] *Symposium on Chlorpropamide*. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1959, **74**, 473-970.
- [608] SZILAGYI (D. E.), MC GRAW (A. B.), SMYTH (N. P. D.). — The effects of adrenocortical stimulation on thyroid function. Clinical observations in thyrotoxic crisis and hyperthyroidism. *Ann. Surg.*, 1952, **136**, 555-577.
- [609] TAGLIAFERRO (P.). — Estrina e tiroide (Ricerche sperimentali). *Folia Gynaec.*, 1933, **30**, 597-621.
- [610] TALA (P.), RAILO (J.), ELFVING (G.). — The effect of para-hydroxypropionophenone on the thyroid gland. *J. Endocr.*, 1953, **10**, 82-85.
- [611] TALMAGE (R. V.), NACHIMSON (H.), KRAINTZ (L.), GREEN (J. A.). — Effect of phenothiazine, N. F. (green) on uptake of I^{131} by rat thyroid. *Science*, 1953, **118**, 191-192.
- [612] TALMAS (V.), DOSSIN (F.), ERNOULD (H. J.). — Action goitrigène du PAS. *Rev. méd. Liège*, 1958, **13**, 418-421.
- [613] TANDHANAND (S.), BURI (R.). — Hyperthyroidism developing during PAS therapy. *Brit. med. J.*, 1956, **2**, 281-282.
- [614] TATA (J. R.). — Distribution and metabolism of thyroid hormones. In: *The Thyroid Gland*. Publ. s. l. direct. de R. Pitt-Rivers et W. R. Trotter. T. 1, London, Butterworths, 1964, 163-186.
- [615] TAYLOR (S.). — Calcium as goitrogen. *J. clin. Endocr.*, 1954, **14**, 1412-1422.

- [616] TELKKA (A.), KUUSISTO (A. N.). — Is growth-promoting effect of antibiotics connected with thyroid function? *Acta endocr. (Kbh.)*, 1954, 16, 365-368.
- [617] TEVETOGLU (F.). — Treatment of common anemias in infancy and childhood with cobalt-iron mixture: including case report of iron deficiency anemia due to geophagia. *J. Pediat.*, 1956, 49, 46-55.
- [618] *The Thyroid Gland*. Publ. s. l. direct de R. Pitt-Rivers et W. R. Trotter, London, Butterworths, 1964, 2 vol.
- [619] THER (L.), SCHRAMM (H.), VOGEL (G.). — Über die antagonistische Wirkung von Trijodthyronin und Progesteron auf den Prednisoloneffekt am Epiphysenknorpel (Prüfung der Reissfestigkeit). *Acta endocr. (Kbh.)*, 1963, 42, 29-38.
- [620] THOMAS (A. E.), GISBURN (M. A.). — Exogenous ochronosis and myxoedema from resorcinol. *Brit. J. Derm.*, 1961, 73, 378-381.
- [621] THOMPSON (J.). — Influence of intake of calcium on thyroid gland of albino rat. *Arch. Path.*, 1933, 16, 241-225.
- [622] THOMPSON (R. Q.), STURVESANT (M.), BIRD (O. D.), GLAZKO (A. J.). — Effect of metabolites of chloramphenicol (chloromycetin) on thyroid of rat. *Endocrinology*, 1954, 55, 665-681.
- [623] THORSON (S. C.), TAUXE (W. N.), TASWELL (H. F.). — Evidence for the existence of two thyroxinebinding globulin moieties: correlation between paper and starch-gel electrophoretic patterns utilizing Thyroxine-binding globulin-deficient sera. *J. clin. Endocr.*, 1966, 26, 184-188.
- [624] TÖRNBLOM (N.), WIKLUND (P.). — Administration of orthopara' DDD to diabetics with vascular changes. *Acta med. scand.*, 1965, 177, 351-358.
- [625] TONG (W.), TAUROG (A.), CHAIKOFF (I. L.). — Activation of the iodinating system in sheep thyroid particulate fractions by flavin cofactors. *J. biol. Chem.*, 1957, 227, 773-784.
- [626] TØRNING (K.). — Ambulant kemoterapi af lunge-tuberkulose. *Nord. med.*, 1957, 58, 1371-1375.
- [627] TRANQUADA (R. E.), SOLOMON (D. H.), BROWN (J.), GREENE (R.). — The effect of oral hypoglycemic agents on thyroid function in the rat. *Endocrinology*, 1960, 67, 293-297.
- [628] TRICHE (H.). — Représentation ionique de composés organiques, azote trivalent (amine et éther de l'acide thiocyanique). *C. R. Acad. Sci. (Paris)*, 1944, 218, 512-513.
- [629] TRUHAUT (R.), BOUDENE (C.), CLAUDE (J. R.). — Fixation thyroïdienne de l'iode 131 chez le rat intoxiqué chroniquement par l'oxyde de carbone. *Ann. Biol. clin.*, 1965, 23, 73-82.
- [630] TRUM (B. F.), WASSERMANN (R. H.). — Studies on the depression of radioiodine uptake by the thyroid after phenothiazine administration. II. Effect of phenothiazine on the horse thyroid. *Amer. J. vet. Res.*, 1956, 17, 271-275.
- [631] TUCHMANN-DUPLESSIS (H.). — Influence de la réserpine sur les glandes endocrines. *Presse méd.*, 1956, 64, 2189-2192.
- [632] TYGSTRUP (N.), WINKLER (K.), WARBURG (E.). — Effect of p-aminosalicylic acid on serum-cholesterol. *Lancet*, 1959, 1, 503.
- [633] VAGUE (J.), CODACCIONI (J. L.), TEMINE-MORHANGE (A.). — Essais thérapeutiques d'une hydantoïne bromée en pathologie des glandes endocrines et de la nutrition. *Sem. théor.*, 1961, 37, 825-828.

- [634] VAN ARSDEL (P. P. Jr.), WILLIAMS (R. H.). — Effect of propylthiouracil on degradation of I^{131} -labelled thyroxine and triiodothyronine. *Amer. J. Physiol.*, 1956, **186**, 440-444.
- [635] VANDERLAAN (J. E.), VANDERLAAN (W. P.). — The iodide concentrating mechanism of the rat thyroid and its inhibition by thiocyanate. *Endocrinology*, 1947, **40**, 403-416.
- [636] VAN HORN (W. M.). — Relation of thyroid to hypophysis and ovary. *Endocrinology*, 1933, **17**, 152-162.
- [637] VAN REES (G. P.), NOACH (E. L.), VAN DIETEN (J. A. M. J.). — Influence of testosterone on the secretion of thyrotrophin in the rat *Acta endocr. (Kbh.)*, 1965, **50**, 155-160.
- [638] VERZAR (F.), VIDOVIC (V.). — The action of thyrotrophic hormone and cortisone on the uptake of I^{131} by the thyroid gland. *J. Endocr.*, 1952, **8**, 321-328.
- [639] VIDAL (J.), PLANE (J.). — Réactions thyroïdiennes provoquées par l'acide para-amino-salicylique. *Rev. Tuberc.*, 1955, **19**, 265-268.
- [640] VLIJM (L.). — The effects of amphenone «B» on the I^{131} accumulation in the thyroid gland of cockerels, compared with that of KSCN and thiourea. *Acta endocr. (Kbh.)*, 1956, **22**, 273-278.
- [641] VOIGT (K.), KIESSLING (J.). — Über die Einwirkung von Reserpin (Serpasil) auf den Stoffwechsel sowie auf Leber und Nieren von Albino-Ratten. *Z. ges. exp. Med.*, 1958, **130**, 181-189.
- [642] WASE (A. W.), FOSTER (W. C.). — Thiopental and thyroid metabolism. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1956, **91**, 89-91.
- [643] WASE (A. W.), GREENSPAN (J.). — Effect of sodium 5-Allyl-5-(1-méthylbutyl)-2-Thiobarbiturate on uptake of I^{131} by rat thyroid. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1953, **84**, 154-155.
- [644] WASE (A. W.), REPPLINGER (E.), FOSTER (W. C.). — The effect of anesthetic agents on the thyroid activity of the rat. *Endocrinology*, 1953, **53**, 630-632.
- [645] WASHBURN (T. C.), KAPLAN (E.). — Cobalt therapy and goiter. *Clin. Pediat. (Phila.)*, 1964, **3**, 89-92.
- [646] WASSERMAN (R. H.), TRUM (B. F.), MONROE (R. A.), LANE (J. J.), COMAR (C. L.). — Studies on depression of radioiodine uptake by the thyroid after phenothiazine administration. I. Investigations of the factors in phenothiazine N. F. responsible for the thyroidal effects. *Amer. J. vet. Res.*, 1956, **17**, 149-152.
- [647] WAY (E. L.), SMITH (P. K.), HOWIE (D. L.), WEISS (R.), SWANSON (R.). — The absorption, distribution, excretion and fate of para-aminosalicylic acid. *J. Pharmacol. exp. Therap.*, 1948, **93**, 368-382.
- [648] WEAVER (J. C.), KOSTAINSEK (V. M.), RICHARDS (D. N.). — Cobalt tumor of the thyroid gland. *Calif. Med.*, 1956, **85**, 110-112.
- [649] WEISS (W. P.), CAMPBELL (P. L.), DEIBLER (G. E.), SOKOLOFF (L.). — Effects of salicylate on amino acid incorporation into protein. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1962, **136**, 366-371.
- [650] WELLER (C.), MACAULAY (A.), LINDER (M.), TRACY (J. D.). — Clinical evaluation of metahexamide in the treatment of patients with diabetes mellitus. *Metabolism*, 1959, **8**, 672-675.
- [651] WELTMAN (A. S.), SACKLER (A. M.). — Metabolic and endocrine effects of Lysergic acid diethylamide (LSD-25) on male rats. *J. Endocr.*, 1966, **34**, 81-90.

- [652] WESTRICK (M. L.). — Physiologic responses attending administration of antimony, alone or with simultaneous injection of thyroxine. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1953, 82, 56-60.
- [653] WIKHOLM (G.), EINHORN (J.). — Effect of prednisolone and triiodothyronine on thyroid function in hyperthyroidism. *J. clin. Endocr.*, 1963, 23, 76-80.
- [654] WILHELMI (G.). — Zur Frage einer Thyreostatischen Wirkung von Antipyreticis. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1957, 112, 155-173.
- [655] WILKINS (R. W.). — Clinical usage of Rauwolfia alkaloids including reserpine (Serpasil). *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1954, 59, 36-44.
- [656] WILKINSON (J. H.), MACLAGAN (N. F.). — Effects of an antithyroxine-compound on the metabolism of radioactive thyroxine and triiodoethyronine in rats. *Lancet*, 1953, 2, 1024-1025.
- [657] WILKINSON (J. H.), SPROTT (W. E.), BOWDEN (C. H.), MACLAGAN (N. F.). — Biological action of substances related to thyroxine; effects of butyl-4-hydroxy-3:5-diiodobenzoate on deiodination of diiodotyrosine and thyroxine in rats. *Bioch. J.*, 1954, 56, 215-222.
- [658] WILLGERODT (H.), ROTZSCH (W.), STRACK (E.). — Die Wirkung von Carnitin auf die Jodakkumulation in der Schilddrüse. *Dtsch. Z. Verdau.-u. Stoffwechselkr.*, 1965, 25, 127-135.
- [659] WILLIAMS (E. D.), DONIACH (I.). — Antithyroid activity of the anticoagulant phenylindandione. *J. Endocr.*, 1961, 21, 421-431.
- [660] WILLIAMS (R. H.). — Antithyroid drugs. III. Comparison of results of newer forms of treatment of thyrotoxicosis. *Arch. intern. Med.*, 1947, 80, 11-36.
- [661] WILLIAMS (R. H.), KAY (G. A.). — Further studies on the correlation of chemical structure and antithyroid effect. *Amer. J. med. Sci.*, 1947, 213, 198-205.
- [662] WILLIAMS (R. H.), JAFFE (H.), KEMP (C.). — Effect of severe stress upon thyroid function. *Amer. J. Physiol.*, 1949, 159, 291-297.
- [663] WILLIAMS (R. H.), WEINGLASS (A. R.), BISSELL (G. W.), PETERS (J. B.). — Anatomical effects of thiouracil. *Endocrinology*, 1944, 34, 317-328.
- [664] WINTER (C. A.), SILBER (R. H.), STOERK (H. C.). — Production of reversible hyperadrenocorticism in rats by prolonged administration of cortisone. *Endocrinology*, 1950, 47, 60-72.
- [665] WISEMAN (R.). — The effect of acute and chronic administration of chlorpromazine on the I^{131} distribution in normal rats. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1962, 138, 269-276.
- [666] WOEBER (K. A.), INGBAR (S. H.). — Effect of salicylate on the binding of Thyroxine by human serum proteins at pH 7.4. *Endocrinology*, 1964, 73, 118-119.
- [667] WOEBER (K. A.), INGBAR (S. H.). — Observations concerning the thyroxine-binding site of prealbumin in human serum. *Endocrinology*, 1964, 75, 917-922.
- [668] WOEBER (K. A.), INGBAR (S. H.). — The effects of noncalorigenic congeners of salicylate on the peripheral metabolism of thyroxine. *J. clin. Invest.*, 1964, 43, 931-942.
- [669] WOEBER (K. A.), INGBAR (S. H.). — Antithyroid effect of noncalorigenic congeners of salicylate, with observations on the influence of serum proteins on the potency of antithyroid agents. *Endocrinology*, 1965, 76, 584-590.

- [670] WOLF (J.), LEVY (I. J.). — Treatment of sickle-cell anemia with cobalt chloride. *Arch. intern. Med.*, 1954, 93, 387-396.
- [671] WOLFF (J.). — Thyroidal iodide transport. I. Cardiac glycosides and the role of Potassium. *Biochim. biophys. Acta (Amst.)*, 1960, 38, 316-324.
- [672] WOLFF (J.), AUSTEN (F. K.). — Salicylates and thyroid function. II. The effect on the thyroid-pituitary interrelation. *J. clin. Invest.*, 1958, 37, 1144-1152.
- [673] WOLFF (J.), CHAIKOFF (I. L.). — Plasma inorganic iodide as a homeostatic regulator of thyroid function. *J. biol. Chem.*, 1948, 174, 555-564.
- [674] WOLFF (J.), MAUREY (J. R.). — Cardiac glycosides and thyroidal iodide transport. *Nature (Lond.)*, 1958, 182, 957.
- [675] WOLFF (J.), RUBINI (L.), CHAIKOFF (I. L.). — The influence of 2-4-dinitrophenol on plasma protein-bound iodine. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1950, 98, 45-48.
- [676] WOLFF (J.), STANDAERT (M. E.), RALL (J. E.). — Thyroxine displacement from serum proteins and depression of serum protein-bound iodine by certain drugs. *J. clin. Invest.*, 1961, 40, 1373-1379.
- [677] WOLFSON (W. Q.), BEIERWALTES (W. H.), ROBINSON (W. D.), DUFF (I. F.), JONES (J. R.), KNORPP (C. T.), EYA (M.). — Corticogenic hypothyroidism: its regular occurrence and clinical significance during prolonged therapeutic administration of ACTH or cortisone. *J. Lab. clin. Med.*, 1950, 36, 1005-1006.
- [678] WOLLMANN (S. H.), SCOW (R. O.). — Effect of various goitrogens and of dose of propylthiouracil on the ratio of radioiodide concentrations in the thyroid gland and serum in mice. *Endocrinology*, 1955, 56, 448-454.
- [679] WOLTERINK (L. F.), LEE (C. C.), OLSEN (K.), MURRAY (M.). — Effect of oestrogen on iodine turn over in thyroids of rats and mice. *Fed. Proc.*, 1950, 9, 138.
- [680] WONG (T.), HOGNESS (J. R.), WILLIAMS (R. H.). — Effects of p-aminosalicylic acid on thyroid and adrenal. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1953, 82, 598-601.
- [681] WOODBURY (D. M.), GHOSH (B. N.), SAYERS (G.). — Modification of TSH action by ACTH and cortisone in hypophysectomized rats. *J. clin. Endocr.*, 1951, 11, 761.
- [682] WOODBURY (D. M.), GOATES (D. T.), LEE (G. R.), WILLIAMS (C. B.), CALLISTER (P. S.), CRAIGHEAD (J. E.). — Effect of cortisone on the distribution of radioiodine in control, thyroxine, and TSH-treated rats. *J. clin. Endocr.*, 1954, 14, 822.
- [683] WOODWARD (S. C.), BERARD (C. W.). — Thyroid, pituitary, and adrenal effects of sulfaguandine in the rat. *Lab. Invest.*, 1963, 12, 1125-1137.
- [684] WRENSHALL (G. A.). — Reports on studies with carbutamide and tolbutamide done at the Charles H. Best Institute, University of Toronto. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1957, 71, 164-169.
- [685] WYNGAARDEN (J. B.), WRIGHT (B. S.), WAYS (P.). — Effect of certain anions upon accumulation and retention of iodide by thyroid gland. *Endocrinology*, 1952, 50, 537-549.

- [686] YAMADA (T.), SCICHIJO (K.). — Role of iodine, sodium chloride and antithyroid drugs in the development of goiter in the rat. *Endocrinology*, 1962, 70, 314-321.
- [687] YAMAZAKI (E.), NOGUCHI (A.), SLINGERLAND (D. W.). — Effect of methylthiouracil and iodide on the iodinated constituents of thyroid tissue in Graves' disease. *J. clin. Endocr.*, 1960, 20, 889-893.
- [688] YAMAZAKI (E.), SLINGERLAND (D. W.), NOGUCHI (A.). — The effect of reserpine on thyroxine degradation and thyrotrophin secretion. *Acta endocr. (Kbh.)*, 1961, 36, 319-326.
- [689] ZINGG (W.), PERRY (W. F.). — The influence of adrenal and gonadal steroids on the uptake of iodine by the thyroid gland. *J. clin. Endocr.*, 1953, 13, 712-723.

INDEX ALPHABÉTIQUE

	Pages
Acétazolamide (Diamox)	97
Acide lysergique-diéthylamide (LSD-25)	108
Acide para-aminobenzoïque (PABA)	80
Acide para-aminosalicylique	64
A. C. T. H.	117
Adrénaline.	28
Amino-glutéthimide.	98
Amphénone	63
Androgènes	133
Antithyroïdiens de synthèse	45
Bénactizine	50
Biguanides.	89-96
Bi-iodates	45
Bis-hydroxycoumarine.	106
Brome sulfone phtaléine	106
Bromures	45
Calcium	107
Carbutamide (Glucidoral)	92-95
Carnitine	107
Chlomiphène (MRL 41)	107
Chloramphénicol	105
Chlorates	45
Chlormadinone	138
Chlorpromazine.	81
Chlorpropamide (Diabinèse)	92
Chlorures	45
Cobalt.	108
Corticostéroïdes de synthèse	117
Cyanocobalamine	115
Di-éthyl-éther	107
Difluorosulfonates	45
Digitoxine	116
Dihydan.	51
Dilantin	51
Diméthyl-dithiohydantoïne.	51
Dinitrophénol	104

Diphényl-dithiohydantoïne	52
Diphénylhydantoïne	54-58
Éthinyl-œstradiol-3-méthyl-éther (EE 3 ME).	139
Fluoroborates	45
Fluorures	45
Glucosides cardiaques	116
Guanéthidine	46
Héparine	106
Hormones cortico-surréaliennes	117
Inhibiteurs de l'ovulation	137
Iodates	45
Iodures	8-41-42-95
Isoxyl	97
Médoroxyprogesterone	138
Méprobamate	50
Métahexamide	92-94-96
Mono fluorosulfonates	45
Nitrates	45
Noréthindrone	138
Norethynodrel	138
Œstrogènes	125
O p'DDD	64
Oxyde de carbone	107
Oxyphénylbutazone	87
Parahydroxypropiophénone	47
Paraminan	81
Pénicilline	105
Perchlorates	13-34-44
Périodates	45
Perphénazine	83
Phénobarbital	50
Phénylbutazone	84
Phényl-indane-dione	106
Progestérone	132
Prominal	49
Promizole	60
Résérpine	46
Résorcinol	99
Salicylés	139
Solantyl	51
Streptomycine	105
Strophantidine, K Strophantine	116
Sulfamides antidiabétiques	88
Sulfamides anti-infectieux	88

Tandénil	87
Tétracyclines	106
Thiobarbital	49
Thiocyanate	34-44-90
Thiomédan	51
Thiopenthal	50
Thiosemicarbazone	60
Tolbutamide (Dolipol)	89-91-94
Trilifan	83
Vitamine A	145
Warfarine	106

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
AVANT-PROPOS	5

Chapitre I

RAPPEL DU MÉTABOLISME HORMONAL THYROIDIEN

I — Notions de biochimie générale	7
II — L'hormonogénèse.	8
III — Le transport des hormones thyroïdiennes	14
IV — Mode d'action périphérique de l'hormone thyroïdienne	18
V — Métabolisme de l'hormone thyroïdienne	20

Chapitre II

MÉTHODES D'EXPLORATION DE LA FONCTION THYROIDIENNE

I — Mesure des effets de l'hormone thyroïdienne	27
II — Mesure de la concentration sérique en iode organique.	28
III — Mesures isotopiques	29
IV — Anticorps antithyroïdiens.	40
V — Histologie.	40

Chapitre III

RAPPEL DE L'ACTION DES MÉDICAMENTS UTILISÉS DANS L'HYPERTHYROIDIE

I — L'iode stable	41
II — Anions monovalents	44
III — Antithyroïdiens de synthèse.	45
IV — Réserpine et guanéthidine	46
V — Parahydroxypropiophénone	47

Chapitre IV

LES DÉRIVÉS DES THIOCARBAMIDES

— Les barbituriques	49
— Les hydantoïnes.	50
Les thiohydantoïnes	50
Les hydantoïnes non soufrées.	51
— Le promizole et la thiosemicarbazone	60

Chapitre V

LES DÉRIVÉS DE L'ANILINE

- Amphénone	63
- Acide para-aminosalicylique	64
- Acide para-aminobenzoïque	80
- Neuroleptiques	81
- Phénylbutazone	84
- Sulfonamides	88
- Acétazolamide	97
- 4-4'-diisoamylxythiocarbanilide	97
- Amino-glutéthimide	98

Chapitre VI

LES PHÉNOLS AROMATIQUES

- Résorcinol	99
- Dinitrophénol	104

Chapitre VII

COMPOSÉS VARIÉS

- Antibiotiques	105
- Anticoagulants	106
- Brome sulfone phtaléine	106
- Calcium	107
- Carnitine, Chlomiphène (MRL 41), LSD 25, Di-éthyl-éther, CO	107
- Cobalt	108
- Cyanocobalamine	115
- Glucosides cardiaques	116
- Hormones surrénaliennes	117
1 — Hormones cortico-surrénaliennes et A. C. T. H.	117
2 — Médullosurrénale	124
- Hormones sexuelles	125
1 — Œstrogènes	125
2 — Progestérone	132
3 — Androgènes	133
4 — Inhibiteurs de l'ovulation	137
- Salicylés	139
- Vitamine A.	145

CONCLUSION	147
----------------------	-----

BIBLIOGRAPHIE	149
-------------------------	-----

INDEX ALPHABÉTIQUE	189 à 191
------------------------------	-----------

TABLE DES MATIÈRES	193 à 194
------------------------------	-----------

VU,

Nancy, le 21 mai 1966

Le Président de Thèse,

Professeur P. HARTEMANN

VU ET APPROUVÉ,

Nancy, le 23 mai 1966

le Doyen,

Professeur A. BEAU

VU ET PERMIS D'IMPRIMER,

Nancy, le 23 mai 1966

*le Recteur de l'Académie
Président du Conseil de l'Université*

P. IMBS

BERGER-LEVRAULT, NANCY. — N° 779294-1-68.

Dépôt légal : 1^{er} trimestre 1968

N° d'édition : 995

